

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лиля, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научный редактор

Т.В. Дубинина, к.м.н., заведующая лабораторией медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Л.И. Алексеева, д.м.н., заведующая лабораторией остеоартрита, отделом метаболических заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.И. Бялик, д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

2021;15(2)

А.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Т.В. Коротаева, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

М.М. Костик, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Лапин, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Г.В. Лукина, д.м.н., руководитель отдела ревматологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С.О. Салугина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Н.В. Торопцова, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, медицинский факультет имени Саклера, Тель-Авивский университет, Рамат-Авив, Израиль

А. Баланеску, профессор, Госпиталь Св. Марии, Университет медицины и фармации «Карол Давила», Бухарест, Румыния

Л. Гроппа, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемицану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша

М. Матуччи-Церинич, профессор, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

К. Селми, профессор, Университет Милана, Милан, Италия

Г. Тогизбаев, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., д. 1,
корп. 58, оф. 45,

Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов. Ответственность за содержание
рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.
ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Современная ревматология. 2021;15(2):1–131

Подписано в печать 17.04.2021

Отпечатано в типографии «Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>;

в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

The journal is included in the list of scientific periodicals of the Russian Federation, which are recommended for publishing the main results of dissertations on the scientific degree of Candidate of Science and on the degree of Doctor of Science

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL *Published since 2007*

The journal
is included in the
S C O P U S
abstract
database

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, Leading Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editor

T.V. Dubinina, Cand. Med. Sci., Head, Laboratory for Sociomedical Problems of Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, Professor, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

L.I. Alekseeva, MD, Head, Laboratory of Osteoarthritis, Department for Metabolic Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

B.S. Belov, MD, Head, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, Professor, MD, Head, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

I.A. Zborovskaya, Professor, MD, Director, A.B. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, Professor, MD, Head, Laboratory for Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism in Musculoskeletal Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

2021;15(2)

T.V. Korotaeva, Professor, MD, Head, Laboratory for Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, Professor, MD, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, Cand. Med. Sci., Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

G.V. Lukina, MD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.A. Raskina, Professor, MD, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, Professor, MD, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, Professor, MD, Internal Medicine Department One, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, Professor, MD, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, Professor, MD, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

A. Balanescu, Professor, MD, St. Mary Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

L. Groppa, Professor, MD, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, Professor, MD, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, FRCP, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florenece, Florence, Italy

C. Selmi, Professor, University of Milan, Milan, Italy

G. Togizbayev, Professor, MD, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Чапек М.

Думать по-другому при психосоматических состояниях у ревматологических больных (изменение стиля мышления врача)	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мартынова А.В., Попкова Т.В., Алексанкин А.П., Гриднева Г.И.,
Герасимова Е.В., Горбунова Ю.Н., Семашко А.С., Лиля А.М.

Субпопуляции Т- и В- лимфоцитов на ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита	17
---	----

Крылов М.Ю., Федоров Е.С., Салугина С.О.

Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена <i>SAAI</i> с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита	23
--	----

Шестерня П.А., Гриценко О.Д., Астанин П.А., Степаненко А.Ю., Попов Н.В.

Возможности и ограничения магнитно-резонансной томографии в определении эффективности генно-инженерной биологической терапии при анкилозирующем спондилите	29
--	----

Кривотулова И.А., Чернышева Т.В., Корочина К.В.

Возможности ультразвукового исследования в диагностике раннего ревматоидного артрита и остеоартрита суставов кистей рук	35
---	----

Филатова Е.С., Лила А.М.

Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли	43
---	----

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В.

Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные)	50
---	----

Каратеев А.Е., Погосева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита	57
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дибров Д.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В.

Фиброзирующая артропатия при ювенильной склеродермии	64
--	----

Чельдиева Ф.А., Кушнарцева И.Г., Бабак В.В., Храмов А.Э., Решетняк Т.М.

Аваскулярный некроз при системной красной волчанке: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при мутации в гене V (<i>Leiden</i>) фактора свертывания крови (клиническое наблюдение)	69
---	----

Потапова А.С., Егорова О.Н., Алексеева О.Г.,
Волков А.В., Кудинский Д.М.

Склеродерма-панникулит: взгляд ревматолога	77
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Елисеев М.С.

Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Образ жизни (часть 2)	83
--	----

ОБЗОРЫ

Аронова Е.С., Белов Б.С.

Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных COVID-19	89
--	----

Эрдес Ш.Ф.

Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита	94
---	----

Коротяева Т.В.

Ингибиторы интерлейкина 17A в лечении псориазического артрита: что нового?	106
--	-----

Алексеева Л.И., Лила А.М.

Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина	112
--	-----

Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С.,
Николаева Е.В., Наумов А.В.

Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы	120
--	-----

Зонина Е.В.

Преимущества лечения остеоартрита комбинированным препаратом замедленного действия	126
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Capek Michael E.Y.

Thinking differently in rheumatological psychosomatic conditions (changing the doctor's style of thinking)	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Martynova A.V., Popkova T.V., Aleksankin A.P., Gridneva G.I.,

Gerasimova E.V., Gorbunova Yu.N., Semashko A.S., Lila A.M.

T- and B-lymphocytes subpopulations in the early and advanced rheumatoid arthritis	17
--	----

Krylov M.Yu., Fedorov E.S., Salugina S.O.

Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the <i>SAAI</i> gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis	23
--	----

Shesternya P.A., Gritsenko O.D., Astanin P.A., Stepanenko A.Yu., Popov N.V.

Magnetic resonance tomography capabilities and limitations in managing the efficacy of treatment with biological disease modifying anti-rheumatic drugs in ankylosing spondylitis	29
---	----

Krivotulova I.A., Chernysheva T.V., Korochina K.V.

Capabilities of ultrasonography in the diagnosis of early rheumatoid arthritis and hand osteoarthritis	35
--	----

Filatova E.S., Lila A.M.

Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain	43
---	----

Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data)	50
--	----

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N.,

Filatova E.S., Nesterenko V.A.

Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis	57
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Dibrov D.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V.

Fibrosing arthropathy in juvenile scleroderma	64
---	----

Cheldieva F.A., Kushnareva I.G., Babak V.V.,

Khramov A.E., Reshetnyak T.M.

Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: total hip replacement in a patient with mutation in clotting factor V (<i>Leiden</i>) gene, clinical observation	69
--	----

Potapova A.S., Egorova O.N., Alekseeva O.G.,

Volkov A.V., Kudinsky D.M.

Scleroderma-panniculitis: view of the rheumatologist	77
--	----

CLINICAL GUIDELINES

Eliseev M.S.

Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout. Lifestyle (part 2)	83
---	----

REVIEWS

Aronova E.S., Belov B.S.

The Prospects of tumor necrosis factor a inhibitors use in patients with COVID-19	89
---	----

Erdes Sh.F.

Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment	94
---	----

Korotaeva T.V.

Inhibitors of interleukin 17A in the treatment of psoriatic arthritis: what's new?	106
--	-----

Alekseeva L.I., Lila A.M.

Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy	112
--	-----

Dydykina I.S., Arutyunova E.V., Kovalenko P.S., Nikolaeva E.V., Naumov A.V.

Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem	120
---	-----

Zonova E.V.

Advantages of osteoarthritis combined treatment with symptomatic slow-acting drugs	126
--	-----

Предлагаем вниманию читателей статью М. Чапека, врача семейной медицины из Великобритании, «Думать по-другому при психосоматических состояниях у ревматологических больных (изменение стиля мышления врача)», в которой автор анализирует качество оказываемой амбулаторной консультативной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями, рассматривая несколько клинических групп. Эти группы были выделены на основании различий в соотношении соматических и психических механизмов в этиопатогенезе расстройств. Низкий процент выявляемости психических и психосоматических нарушений, а также заметное отставание качества помощи этим группам пациентов автор связывает с применением общего подхода при осмыслении симптоматики.

М. Чапек использует понятие «mindfulness» (майндфулнесс), пришедшее из медитативной практики и отражающее полноту включенности в текущий момент за счет управления вниманием и осознанием протекания собственных психических процессов, включая восприятие, мышление и эмоциональные переживания. Данный подход широко обсуждается как способ управления стрессом и повышения жизнестойкости современного человека, как противовес тотальной цифровизации жизни и ухода в виртуальную реальность.

На своем клиническом опыте и результатах опроса коллег автор показывает, что стратегии осмысления симптоматики при сугубо соматических и психосоматических расстройствах различны и что для понимания психосоматических состояний важно признание человека не просто как носителя тех или иных синдромов и нозологий, а как личности, аналогичной собственной, со своими потребностями, мыслями и эмоциональными переживаниями.

Приглашение к восстановлению внимания к психическому состоянию, психологическим компонентам этиопатогенеза психосоматических расстройств, реакции личности на болезнь при соматических расстройствах вновь поднимает вопрос об опасности дегуманизации медицинского клинического подхода с нивелированием переживаний страдающей личности.

Безусловно, позитивным является то, что автор обращает внимание клиницистов на различие подходов к помощи пациентам разных клинических групп с ревматическими заболеваниями и в клинической медицине в целом, что воспроизводит основополагающие принципы отечественной медицины — «лечить не болезнь, а больного» (Г.А. Захарьин).

В.В. Балабанова,

доцент кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Представленная статья, и я в этом абсолютно уверен, вызовет большой интерес у клиницистов. Ее автор, английский врач М. Чапек, в течение многих лет занимается изучением проблем психосоматики, профессионально владеет различными практиками, в том числе гипнозом, и его видение подходов к диагностике и методам лечения больных с коморбидной патологией представляется крайне актуальным. Как известно, на сегодняшний день очень важной проблемой клинической ревматологии, требующей решения, является недостижение ремиссии заболевания (при ревматоидном артрите, аксиальном спондилоартрите, псориатическом артрите и др.) из-за симптомов, которые относятся не к физической, а к психоэмоциональной сфере: повышенная утомляемость, общая слабость, депрессия и др. Поэтому предлагаемый автором комплексный подход к диагностике этих состояний с применением метода майндфулнесс, безусловно, будет способствовать улучшению результатов лечения, в первую очередь за счет повышения приверженности пациентов терапии, и в то же время нацеливать врачей на получение дополнительных знаний по рассматриваемым вопросам.

Профессор А.М. Лиля,

главный редактор журнала «Современная ревматология»

Думать по-другому при психосоматических состояниях у ревматологических больных (изменение стиля мышления врача)

Чапек М.^{1,2}, MB ChB MRCGP MSc BA

¹Department of Psychological Therapies, Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust;

²Manchester Health & Care Commissioning

¹70 Manchester Rd, Chorlton-cum-Hardy, Manchester M21 9UN, United Kingdom;

²Parkway 3, Parkway Business Centre, Princess Road, Manchester, M14 7LU, United Kingdom

В статье рассматривается понятие «клиническая группа». Выделены следующие клинические группы: пациенты, у которых есть проблемы только с физическим здоровьем (соматические расстройства — СР); пациенты без нарушений физического или психического здоровья, которые обращаются по поводу сохранения здоровья (СЗ); пациенты только с проблемами психического здоровья (психические расстройства — ПР); пациенты с нарушением физического и психического здоровья (соматические и психические расстройства — СР + ПР) и пациенты с психосоматическими расстройствами (ПСР).

На примере ревматических заболеваний (РЗ) описано взаимодействие психической и соматической сферы. Статья является итогом 34-летнего опыта автора в области лечения РЗ в условиях семейной медицины и общей практики Великобритании. Основные

положения статьи дополнены данными двух небольших исследований. Первое исследование включало 246 пациентов, среди которых 73,5% получали консультации по поводу СР, 13,3% — СЗ, 11,5% — ПР и 1,8% — ПСР. Второе исследование основано на результатах анкетирования опытных врачей общей практики и психиатров, которые оценивали, насколько хорошо, по их мнению, пациентам разных клинических групп оказывается медицинская помощь в рамках существующей системы здравоохранения. По оценкам врачей, наиболее квалифицированную помощь получают пациенты группы СР, а наименее квалифицированную — пациенты группы ПСР, немногим лучше были показатели для пациентов группы ПР.

Утверждается, что при работе с каждой клинической группой клиницист должен использовать особый подход в мышлении. При лечении пациентов с СР врачи рассматривают симптомы, опираясь на стандарты диагностики этих заболеваний. Состояние пациентов группы СЗ оценивается путем сравнения результатов обследования с известными маркерами хорошего здоровья. Пациенты группы ПР или ПСР требуют иного подхода, чем пациенты с СР. При консультировании пациентов с ПР стоит обратиться к истории их жизни и проанализировать, что привело человека к сложной ситуации и что необходимо сделать, чтобы вернуть его к нормальной жизни. При ведении пациента с ПСР важно обратить его внимание на связь между соматическими нарушениями и их психической причиной, разяснив, как организм реагирует на психическое неблагополучие.

Ключевые слова: майндфулнесс (управление вниманием, осознанность); симптомы; принятие клинических решений; забота о здоровье; ревматология; не объяснимые с медицинской точки зрения симптомы; психическое здоровье; соматоформные расстройства; фибромиалгия.

Контакты: Michael Capek; capek@nhs.net

Для ссылки: Чапек М. Думать по-другому при психосоматических состояниях у ревматологических больных (изменение стиля мышления врача). Современная ревматология. 2021;15(2):7–16. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-7-16

Thinking differently in rheumatological psychosomatic conditions (changing the doctor's style of thinking)

Michael E. Y. Capek^{1,2}, MB ChB MRCGP MSc BA

¹Department of Psychological Therapies, Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust;

²Manchester Health & Care Commissioning

¹70, Manchester Rd, Chorlton-cum-Hardy, Manchester M21 9UN, United Kingdom;

²3, Parkway, Parkway Business Centre, Princess Road, Manchester, M14 7LU, United Kingdom

The concept of a 'health care realm' is introduced. The healthcare realms considered were those patients who have only Physical Health Problems (PH), patients with neither physical nor mental health issues and who are seeking advice to remain healthy (HP), patients only with Mental Health Problems (MH), patients with both Physical Health and Mental Health Problems (PH&MH) and patients with Psychosomatic Health conditions (PS).

Described is how patients' minds and bodies interact and its relevance to rheumatology practice. Presented is the culmination of 34 years of the author's experience of rheumatological disorders based in Family Medicine in a United Kingdom General Practice. Also presented are 2 small studies supplementing the main conclusions.

The first small study counted the main consultation content of 246 patients, as considered by the principals in the practice. Of these 73.5% were for physical health conditions, 13.3% for health promotion, 11.5% for mental health conditions and 1.8% for psychosomatic conditions.

The second small study was a survey of experienced GPs, Physicians and Psychiatrists, asking about their opinions on how well the patients in different health care realms were being managed across the healthcare system. Of the 5 realms, the collective view was that it was the patients in the PH realm who was clearly received the best care. The least good care was being given to patients in the PS realm and only marginally better were patients in the MH Realm.

This paper argues that clinicians need a different thinking approach when meeting patients from different healthcare realms. It is known that when doctors treat PH patients, they consider the patient's symptoms against templates of knowledge for the conditions in the differential diagnosis. Furthermore, HP patients are assessed by comparing the patient's bio-measurements against known markers of good health. When being consulted by patients in the MH or PS realms, it is advocated, not to follow the approach of PH patients. For patients in the MH realm it is best to address the patient's life as a whole and to consider, how did the person arrive to the situation he is in and what needs to be done to restore the patient's life back on track. For patients in the PS realm, ideally the aim is to help the patient make the link between the physical symptom and its psychological aetiology. A step towards this is to describe how the body physically mediates the symptom.

Keywords: Mindfulness; Symptoms; Clinical decision making; Health Promotion; Rheumatology; Medically unexplained Symptoms; Mental Health; Somatoform disorders; Fibromyalgia.

Contact: Michael Capek; capek@nhs.net

For reference: Capek MEY. Thinking differently in rheumatological psychosomatic conditions (changing the doctor's style of thinking). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):7–16. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-7-16

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Введение

Понятие «*майндфулнесс*» означает саморегуляцию внимания в сочетании с любопытством, установкой на открытость и принятие [1]. В контексте данной статьи это определение также включает в себя осознанность — способность подвергать рефлексии процесс собственного мышления. Мы не всегда понимаем, какое влияние оказывает осознанность на наше благополучие и принимаемые решения. Между тем потенциал для улучшения такого понимания очень велик. Осознанность может не только положительно воздействовать на здоровье и благополучие, но и повышать способность к качественным умозаключениям и принятию верных решений [2].

Это утверждение справедливо и для врачей. Пилотное исследование, включавшее молодых британских медиков, показало, что осознанность в этой когорте улучшает профессиональные качества и гармонизирует отношения с пациентами [3].

Принимаемые врачами решения подчас могут поставить пациента буквально на грань жизни и смерти или существенно повлиять на его образ жизни и благополучие. Но достаточно ли осознаны такие решения? Всегда ли они позволяют оказать оптимальную помощь пациенту? Автор статьи рассмотрел эти вопросы, основываясь на своем более чем 34-летнем опыте работы в качестве семейного врача в Манчестере (Великобритания). За эти годы перед его глазами прошло полтора поколения пациентов, что дало возможность проследить результаты оказания помощи многим из них. На протяжении этих лет автор наблюдал немало взрослых пациентов с распространенными ревматическими заболеваниями (РЗ), такими как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), а также с менее часто встречающимися состояниями — системной красной волчанкой или септическим артритом. Со временем возник интерес к психологии, психическому здоровью, взаимодействию сомы и психики и, как следствие, к психосоматической медицине.

Сделанные в статье выводы относятся как к РЗ, так и ко всем другим соматическим состояниям и дополнены данными двух небольших исследований.

Статья нацелена на описание изменения концепции мышления при определенных расстройствах, что позволит лучше их контролировать. Особое внимание уделено психосоматическим состояниям, таким как фибромиалгия, синдром хронической усталости. Есть надежда, что, прочитав эту статью, ревматологи будут более осознанно подходить к взаимодействию с пациентами при различных клинических сценариях. Автор полагает, что это принесет пользу обеим сторонам: врачам — большее удовлетворение от работы, а пациентам — улучшение результатов лечения.

Метод

Годы непосредственного общения с пациентами, размышлений и понимания, основанного на подробном анализе жалоб, предъявляемых пациентами, даже при отсутствии их явной связи с конкретным заболеванием, позволили оптимизировать клинические консультации.

Были проведены два небольших исследования. В *первом исследовании* опытные семейные врачи после каждой консультации определяли ее тип: консультация, связанная с вопросами сохранения здоровья (СЗ), соматическим (СР), психическим (ПР) или психосоматическим (ПСР)

расстройством. Затем было проведено суммирование и сравнение показателей, полученных для каждого типа консультаций.

Второе исследование представляло собой опрос опытных специалистов (семейных врачей, терапевтов и психiatров), в ходе которого они количественно (по шкале от 0 до 10 баллов, где 10 баллов — наилучший возможный результат) и качественно (хорошо — плохо) оценивали работу Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) по организации помощи каждой из пяти целевых клинических групп пациентов, перечисленных ниже. Приводим группы в порядке их ранжирования при опросе:

1. Пациенты с СР.

2. Здоровые пациенты, желающие сохранить хорошее самочувствие (СЗ).

3. Пациенты с ПР.

4. Пациенты, имеющие как СР, так и ПР.

5. Пациенты с ПСР.

Для каждой клинической группы выведена средняя количественная оценка, а баланс между положительными и отрицательными оценками использовался для сравнения качественных результатов в группах.

Результаты

Все консультации можно подразделить на типы в зависимости от имеющихся у пациента проблем. В рамках каждой консультации значимость соматических и психических проблем может быть высокой и низкой. Можно выделить четыре типа клинических ситуаций и соответствующих им консультаций (табл. 1).

Таблица 1. Типы клинических сценариев в практике клиницистов
Table 1. Types of clinical scenarios faced by clinicians in practice.
Each has its own consultation type

Соматические проблемы	Психические проблемы	
	значительные	незначительные
Значительные	СР	ПСР
Незначительные	СЗ	ПР

Пациенты обращаются к врачу при наличии тех или иных нарушений здоровья. Консультации по вопросам СЗ — это обращение пациента, находящегося в состоянии физического и психического благополучия и желающего оставаться здоровым. СЗ может быть первичным или вторичным. Первичное СЗ — это поддержание хорошего здоровья; вторичное СЗ — это обращение пациента, имеющего то или иное заболевание, но чувствующего себя достаточно хорошо и нуждающегося в рекомендациях, как поддержать хорошее самочувствие при данном заболевании.

При ПСР соматический и психический компоненты часто не разделяются. Одним из примеров является фибромиалгия с ее соматическими и психическими составляющими. Существуют гибридные консультации, которые ориентированы на разные сочетания соматического и психического неблагополучия, независимо от того, способствовало ли одно другому или нет. Примером может служить пациент с депрессией и поясничным спондилолистезом.

Для каждого состояния/типа консультации существует оптимальный подход в мышлении, который можно попытаться описать. Клиническое осмысление одного типа кон-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

сультации не подходит для других типов. Если врач не осознает, что в данном конкретном случае он использует неверный когнитивный подход, качество медицинской помощи может пострадать.

В табл. 2 представлены результаты первого исследования.

В табл. 3 представлены результаты второго исследования, приведены как средние количественные оценки, так и процент положительных отзывов. Хотя не все врачи дали отзыв, в целом мнения ответивших на вопросы анкеты семейных врачей, терапевтов и психиатров совпадали.

На рис. 1, а, б показано стойкое совпадение количественных и качественных оценок. Ведение пациентов с СР однозначно признано врачами лучшим. Этот же показатель для ПСР получил наименьшее число положительных оценок, и лишь немного лучше были отзывы о ведении пациентов с ПР.

Дискуссия

Разделение проблем пациентов на четыре категории ранее не проводилось (см. табл. 1). В первом исследовании оценивались типы консультаций. Категорию консультации определял сам пациент. На долю консультаций по поводу ПР и ПСР пришлось 11,5 и 1,8% соответственно, что значительно меньше, чем в первичном звене здравоохранения. В Дании показатель обращений с любым ПР, за исключением соматоформных расстройств, составляет 35%, с соматоформными расстройствами (ПСР) — 36% и в целом — 50% [4]. По последним данным, соматоформные расстройства были причиной около 30% обращений в первичном звене здравоохранения [5].

Полученный в первом исследовании низкий процент всех типов консультаций, кроме консультаций по поводу СР, показывает, что регистрировалось, как правило, основное проявление, имевшееся у больного. В то же время в опубликованных ранее исследованиях учитывались все выявленные у пациента нарушения. Если считать, что опубликованные данные отражают потребность в медицинской помощи, то это свидетельствует о несоответствии между реальными запросами и сложившейся практикой. Хотя эти данные получены в первичном звене здравоохранения, они будут справедливы и для ревматологической практики.

Во втором исследовании предложен термин «клиническая группа», поскольку ранее не было подходящего определения для этого понятия. Определение «клиническая группа» предполагает более подробную характеристику пациента и ориентировано на него.

Клиническая группа СР включает пациентов, которые в основном не имеют нарушений психоэмоциональной сферы. Отдельного внимания заслуживает группа пациентов с ПСР, которую следует отличать от группы пациентов с СР + ПР. Амбулаторные отделения соматического профиля оказывают помощь пациентам с СР и недостаточно подготов-

Таблица 2. Основные типы/цели консультаций в первом исследовании, n (%)
Table 2. Primary focus of the consultations in Study 1, n (%)

Показатель	СЗ	СР	ПР	ПСР	Всего
Число пациентов:					
n	23	176	37	10	246
%	9,4	71,5	15,0	4,1	100

Таблица 3. Результаты второго исследования
Table 3. A summary of the outcomes of Study 2

Показатель	СР	СЗ	ПР	СР + ПР	ПСР
Число респондентов	59	55	51	52	50
Средняя оценка	6,94	5,69	4,45	5,23	3,90
Число положительных комментариев	20	13	4	8	2
Число отрицательных комментариев	5	14	28	11	22
Всего комментариев	25	27	32	19	24
Доля позитивных ответов по шкале от 0 до 10, %	8	4,81	1,25	4,21	0,83

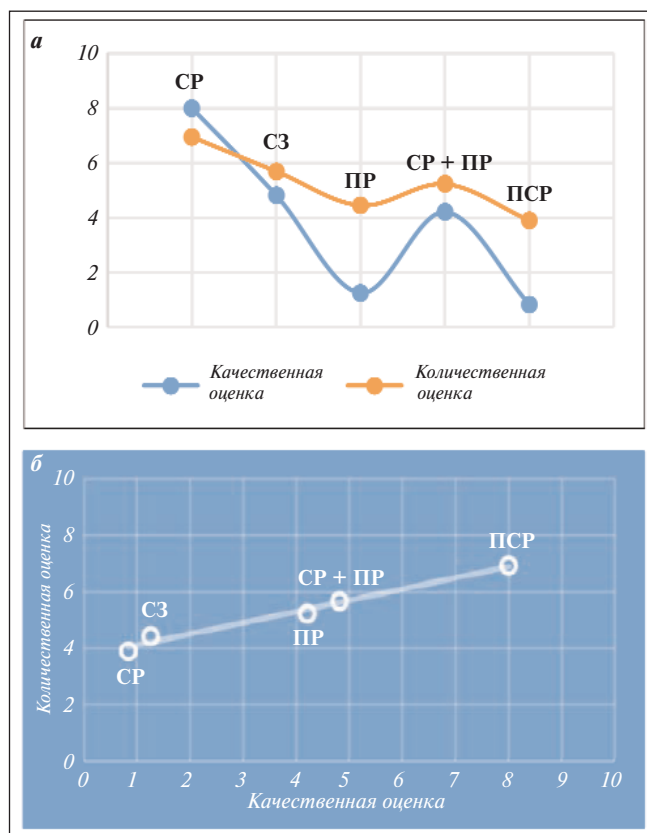


Рис. 1. Результаты второго исследования: а — качественная и количественная оценки для пяти клинических групп; б — сопоставление результатов количественной и качественной оценок. На графике можно видеть линейное соотношение между ними (от худшего к лучшему)

Fig. 1. A summary of the outcomes of Study 2: а — qualitative and quantitative scores for the 5 Realms; б — a plot of the qualitative score against the quantitative. It clearly demonstrates the linear agreement between them (from left to right (worst to best))

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

лены для ведения пациентов с ПСР. Так, в ревматологической практике пациент с фибромиалгией — это пациент из группы ПСР, наблюдающийся в клинике для соматических пациентов. Предположительно 40% пациентов могут быть расценены, особенно при первичном осмотре, как имеющие не объяснимые с медицинской точки зрения симптомы [6]. В амбулаторных отделениях больниц Великобритании 69% случаев боли в спине и 17% случаев боли в суставах остались необъяснимыми [7]. Эти пациенты часто посещают несколько амбулаторных отделений и подвергаются необоснованному обследованию. Им назначается неадекватная медикаментозная терапия, приносящая больше вреда, чем пользы. Их потребность в эмоциональной поддержке часто упускается из виду. Исторически сложилось так, что от пациентов с ПСР отказываются как службы соматического, так и психического здоровья. Пациент не подходит ни под один из видов услуг, ни у одной службы нет опыта, чтобы помочь ему. Пациенты с ПСР истощают ресурсы

здравоохранения, например, в случае фибромиалгии расходы на лечение всех сопутствующих заболеваний удваиваются [8].

Ведение таких пациентов зачастую негативно сказывается на эмоциональной сфере врачей, особенно молодых. В двух исследованиях, в одном из которых участвовали врачи четырех специальностей, включая ревматологов, а в другом — молодые врачи со стажем работы 2 года, получены аналогичные результаты: когда врачам приходилось консультировать пациентов с необъяснимыми симптомами, это вызывало у них чувство тревоги, разочарования, некомпетентности и эмоционального истощения [9, 10].

Очевидно, что и интернисты, и психиатры должны иметь представление о группе пациентов с ПСР и о том, как связано соматическое и психическое здоровье, чтобы оказывать эффективную помощь этим больным. Различные психосоматические взаимодействия с точки зрения клинициста представлены в табл. 4.

Таблица 4. Клинические сценарии психосоматических взаимодействий
Table 4. Clinical scenarios where mind and body interact

Взаимодействие	Общие примеры	Ревматологическая манифестация	Клиническая группа	Типичный подход и проблемы
Симптомы, которые могут быть связаны либо с соматическими, либо с психическими нарушениями	Синдром хронической усталости, нарушения сна	Ноющая боль в мышцах	Не определена	Сбор анамнеза, физикальное и лабораторно-инструментальное исследование, осмысление (рефлексия) своих действий, чтобы не пропустить важные признаки соматического неблагополучия, но и не преувеличить их роль. Необходимо точно определить соматическую и/или психическую природу симптомов
Явные соматические и психические нарушения	Сахарный диабет и биполярное расстройство	Не связанные между собой состояния, например РА и обсессивно-компульсивное расстройство	СР, ПР	Лечебные мероприятия при соматическом и психическом заболеваниях различны. Требуется хорошее взаимодействие специалистов для оптимального контроля каждой болезни и обеспечения совместимости методов лечения
Психическое реагирование на соматическое заболевание	Страх перед физической нагрузкой после коронарного тромбоза	Развитие депрессии из-за боли и утраты трудоспособности	СР, ПР	Реабилитация, включающая адекватное лечение соматических проблем и дополнительная психологическая поддержка. Врачи, которые занимаются лечением соматического заболевания, должны проводить профилактику и лечение психических нарушений
Психические симптомы как узнаваемые признаки соматических проблем	Депрессивные расстройства, вызванные гипотиреозом	Нарушение памяти и поведения при системной красной волчанке	СР	Адекватное лечение соматического заболевания. Изменения личности могут затруднять лечение основного заболевания
Невнимательное отношение к своему соматическому состоянию вследствие психических нарушений	Снижение физической нагрузки или курение из-за психических нарушений	Атрофия мышц из-за ощущения постоянной усталости и снижения физической активности	СР, ПР	Адекватная терапия соматического заболевания. Расстройства личности могут усложнять ведение соматического пациента (снижать приверженность терапии)
Поведение, приводящее к возникновению соматических нарушений	Курение, вызывающее заболевания легких	Злоупотребление алкоголем, способствующее развитию подагры	СЗ, СР	Лечение соматической патологии, рекомендации по здоровому образу жизни и поведению. Может рассматриваться как заболевание, спровоцированное самим пациентом
Соматические проявления психических	Гипервентиляция из-за тревоги и	Миалгии, боль в спине, развившиеся на фоне	СР, ПР	Объяснить природу соматических изменений и проводить адекватное лечение лежа-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Взаимодействие	Общие примеры	Ревматологическая манифестация	Клиническая группа	Типичный подход и проблемы
ских нарушений	панических атак	стресса		щего в их основе психического состояния. Важно помочь пациенту увидеть связь между соматическими и психическими симптомами
Тяжесть симптомов, не соответствующая выраженности соматической патологии	ХОБЛ с умеренным снижением ОФВ ₁ , но тяжелой одышкой	ОА с минимальными изменениями на рентгенограмме, но выраженным болевым синдромом	СР, ПСР	Адекватное ведение соматического заболевания и отдельное лечение психического компонента расстройства. Попытки направить внимание пациента на психический компонент расстройства могут быть затруднены из-за его склонности считать симптоматику соматической. Может потребоваться работа с командой специалистов
Известное психосоматическое заболевание	Синдром раздраженного кишечника	Фибромиалгия	ПСР	Адекватная терапия соматической патологии, психотерапия (КПТ) либо их сочетание. Наиболее резистентные случаи требуют высококвалифицированной психологической помощи
Соматоформное/конверсионное расстройство	Не объяснимые с медицинской точки зрения симптомы	Необъяснимая боль или скованность в суставах	ПСР	Психотерапевтическая помощь. Требуется помощь специалиста психологической службы
Сохраняющиеся симптомы после перенесенной соматической болезни/травмы	Синдром хронической усталости	Хроническая боль в спине после устранения грыжи диска	СР, ПСР	Повторное исследование соматического состояния и подтверждение причины выявленных симптомов. Требуются тщательное повторное исследование и точные формулировки для объяснения имеющихся симптомов

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 минуту; КПТ — когнитивно-поведенческая терапия.

При ведении пациентов каждой клинической группы в ревматологии необходим индивидуальный подход (свой тип мышления).

Соматическое здоровье

Размышление о соматическом здоровье — это то, чем ежедневно занимаются врачи. Оно основывается на знаниях, полученных в медицинском вузе. Любая новая клиническая ситуация, например появление нового пациента, начинается с консультации по поводу соматического здоровья.

Первый вопрос врача: какой диагноз? Второй: как лучше лечить этого пациента? В процессе обучения и практической работы врач приобретает знания обо всех проявлениях заболеваний. При изучении истории болезни он будет пытаться сопоставлять жалобы пациента с характеристиками заболеваний, которые он изучал в медицинском вузе и уже встречал в своей клинической практике [11]. На рис. 2 показано, как мы сравниваем жалобы пациента с типичными проявлениями конкретного состояния. Врач оценивает вероятность того, что жалобы пациента относятся к определенному состоянию. Вместе с тем не всегда можно поставить точный диагноз без проведения дальнейших исследований, *однако клиническое мышление гарантирует, что будут рассмотрены даже маловероятные заболевания.*

Сохранение здоровья

Если у пациента нет жалоб, это не значит, что он здоров. Мышление в отношении СЗ заключается в том, чтобы убе-

диться, что все параметры, характеризующие состояние здоровья, находятся в пределах нормальных значений. Если это так, то дается совет сохранить эти показатели. В случае каких-либо нарушений необходимо обратить на это внимание пациента.

Не следует смешивать понятия «первичное и вторичное СЗ» и «первичная и вторичная профилактика», хотя между ними есть сходство. Профилактика касается прежде всего предупреждения заболеваний или их осложнений, и основную роль при этом играет врач. СЗ фокусируется на поддержании здоровья и благополучия пациента, независимо от наличия и отсутствия у него заболевания, и здесь многое зависит от самого пациента. Ревматологу на амбулаторном приеме приходится иметь дело в основном со вторичным СЗ. Это происходит, когда пациент возвращается для рутинного осмотра и на вопрос: «Как Вы себя чувствуете?» отвечает: «Очень хорошо, спасибо, доктор». Врач более не спрашивает о симптомах, но должен быть уверен, что действительно все хорошо. Нужно убедиться в присутствии маркеров здоровья. Для РА такими маркерами являются отсутствие признаков воспалительных изменений суставов и нормальные результаты анализов крови (СОЭ, СРБ, количество тромбоцитов, содержание гемоглобина и др.).

Если все показатели в пределах нормы, клиницист должен решить, как лучше поддерживать достигнутый результат. В таком случае могут быть рекомендованы занятия лечебной физкультурой, следует также рассмотреть целесообразность снижения дозы базисных противовоспалительных препаратов для уменьшения риска неблагоприятных реак-

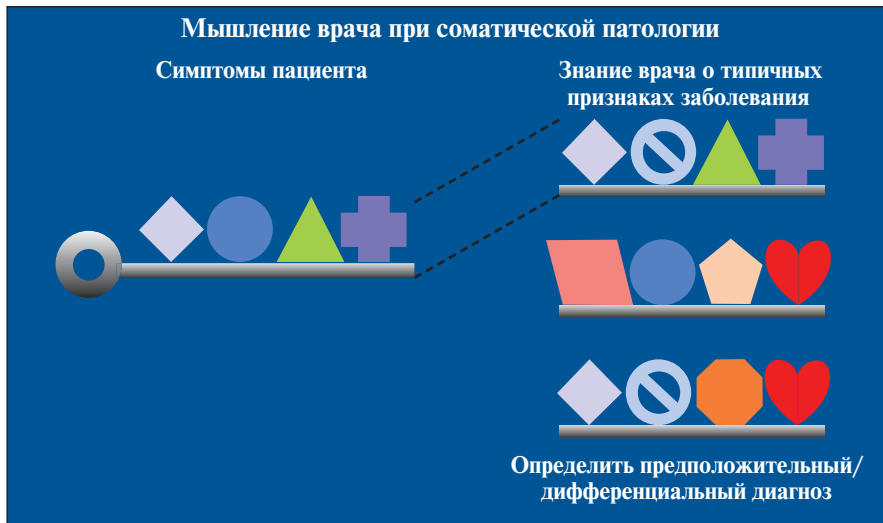


Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая, как врач сопоставляет имеющиеся у пациента симптомы со своими знаниями. Представим пациента, обратившегося в клинику с асимметричной болью в суставах (◆), поражением множества суставов (●), ноющей болью без болезненности при пальпации и легкой утренней скованностью (▲) без системных поражений (✚). Врач считает наиболее вероятным диагноз ОА. Другие вероятные диагнозы — РА и псориатический артрит. Для последних были бы характерны: поражение мелких суставов (⦿), симметричность поражения (◼), отечность, болезненность и припухлость суставов, длительная утренняя скованность (⬢), светобоязнь, покраснение глаз (♥), кожный псориаз (●)

Fig. 2. Diagrammatic description on how the physician matches the patient symptoms to his knowledge. For illustrative purposes only, let us imagine a patient presenting to clinic with asymmetrical joint pain (◆), multiple joints are affected (●), there is aching non-tender, minimal morning stiffness (▲) and the patient is systemically well (✚). The doctor considers the most likely diagnosis to be osteoarthritis. Other conditions considered were rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis respectively. Legend: Some joints affected (⦿), Symmetrical condition (◼), swollen tender painful, prolonged morning stiffness (⬢), eye soreness (♥), skin psoriasis (●)



Рис. 3. Графическое изображение линии жизни пациента, в которой по какой-либо причине развились нарушения психического благополучия. Требуется правильная поддержка, чтобы вернуть пациента к нормальной жизни. Следует обратить внимание на важность как событий прошлого, так и ожиданий от будущего

Fig. 3. Depicting a person's lifeline in which for whatever reason, there is a downturn in the person's life with reduced mental health well-being. The correct support is required to ensure the patient is guided back onto their lifeline. Note the importance of both the past and the future

Психическое здоровье

Ревматолог, как правило, не проводит лечение пациентов, относящихся к клинической группе ПР, но ему нередко приходится иметь дело с пациентами либо из группы СР + ПР, либо из группы ПСР. В зависимости от нозологии и метода диагностики частота депрессии у пациентов с РЗ составляет 16,8–48% [12]. Если учитывать тревогу и депрессию, то распространенность ПР у пациентов с иммуновоспалительными РЗ, по-видимому, превышает 80%, что свидетельствует о связи этих двух видов патологии, а также о необходимости проведения соответствующего скрининга [13]. Поэтому ревматологи должны иметь хотя бы базовое представление об алгоритме ведения пациентов с психическими проблемами. На первом этапе предлагается задать (и затем ответить на них) два основных вопроса: какие события явились причиной этого состояния и что необходимо сделать, чтобы пациент вернулся к нормальной жизни?

Правильный подход к ведению пациентов с проявлениями психического нездоровья заключается в том, чтобы определить совокупность жизненных событий, с которыми пациент не может справиться и которые явились причиной психологического стресса (рис. 3). Восстановление психического здоровья и, следовательно, благополучия — это возвращение человека к нормальной жизни, в идеале — отсутствие негативных событий в будущем. Важно отметить, что наличие психопатологических симптомов не является признаком психического заболевания. Именно эта ложная предпосылка может стать одним из препятствий на пути эффективной психологической помощи. Вмешательство ревматолога направлено на восстановление соматического здоровья, что опосредованно (а нередко и как определяющий фактор) будет способствовать и улучшению психического здоровья [14]. В ряде случаев для улучшения душевного состояния пациента полезна психологическая поддержка. Если же возможна только паллиативная помощь, врач обязательно должен поддержать больного, убедив его в том, что всегда можно чем-то помочь, и это будет правдивое утверждение. Ведь отсутствие надежды может привести пациента к мысли о том, а нужна ли ему вообще такая жизнь. Надежда и позитивное видение своего будущего для каждого человека имеют очень большое значение.

Психосоматическое здоровье

При ПСР, таких как фибромиалгия, психологический аспект часто тесно взаимосвязан с соматическим, и для решения этой проблемы необходим особый подход. В частности, от пациента требуется осознание причины ухудшения состояния. Следует оценить жалобы, касающиеся и СР, и ПСР. При этом нужно учитывать, что *лучшим решением для купирования психосоматического нарушения является разрыв связи между соматическим и психическим компонентом*. Поэтому врач всегда ставит вопрос: как помочь пациенту связать психическую составляющую и соматические симптомы? Эту связь должен обязательно понять сам пациент, и это поможет облегчить симптомы. В одних случаях разорвать такую связь легко, в других — практически невозможно. Трудности могут быть обусловлены сильными эмоциональными переживаниями, «заклоченными» в симптоме. Когда пациент осознает такую связь, эмоции высвобождаются. Подводим итог: пациент с ПСР эмоционально не нацелен на выздоровление. Ко времени поступления в клинику помочь ему будет непросто, так как зачастую ни пациент, ни врач не осознают связь между соматическим и психосоматическим состоянием. Специалист, который будет оказывать психологическую помощь пациенту с ПСР, может столкнуться с самыми разными эмоциональными реакциями.

Установление связи соматических и психических симптомов — не единственный способ помочь пациенту. Используются также поведенческие подходы, которые, возможно, и не обеспечат полного разрешения симптомов, но будут не менее действенны, чем КПТ. Так, при фибромиалгии КПТ по сравнению с контролем позволяет более эффективно уменьшить болевые ощущения, улучшить настроение и повысить функциональную активность уже после окончания курса терапии, а также при долговременном наблюдении [15]. Упражнения как важная составляющая такой терапии могут предотвратить или уменьшить физическое недомогание [16]. Имеется и ряд других методов физического лечения, которые используются в различных комбинациях [17]. В частности, в настоящее время рекомендуется проактивный индивидуальный мультимодальный интегрированный биопсихологический подход [18].

Очень важно правильно сформулировать тактику ведения потенциально психосоматического пациента. При первом визите к врачу основные вопросы будут касаться СР, однако необходимо обратить внимание и на психоэмоциональное состояние пациента.

В каких ситуациях клиническое состояние позволяет предположить ПСР:

- Есть основания заподозрить известное ПСР.
- У пациента имеется другое известное ПСР.
- Периодичность симптомов.
- Почему у этого пациента возникло такое ПСР, а у другого нет?
- Почему состояние появилось и когда?
- Симптом не соответствует тяжести основной патологии.
- Симптом не имеет биологического смысла.

При изучении анамнеза пациента можно найти подсказки, которые помогают заподозрить ПСР. Наличие од-

ного ПСР повышает вероятность появления и других подобных нарушений [19]. При диагностике ПСР лучше всего опираться на имеющиеся его признаки, чем действовать методом исключения. Однако исключать другие состояния тоже необходимо. Ниже приведен порядок исключения признаков у пациента с мышечной болью.

Обычные причины мышечной боли. (Даже когда другие причины исключены, лучше проводить диагностику на основании имеющихся признаков состояния):

- Бактериемия/вирусемия/сепсис.
- Травма, острая или повторная.
- Лекарства, например, статины.
- Нарушения обмена веществ, например, дефицит витамина D, заболевание щитовидной железы.
- Аутоиммунные нарушения.
- Стресс.
- ПСР (фибромиалгия, синдром хронической усталости и др.).

После первой консультации, если она была проведена квалифицированным специалистом, больному с ПСР не требуется наблюдения в клинике СР, если только врач не проявляет особого интереса к психосоматике. Скорее, здесь нужен разговор с пациентом, чтобы осторожно подвести его к пониманию психосоматической природы его состояния. Нужно использовать любую возможность, чтобы закрепить это понимание. Лучше всего, если этот разговор проведет лечащий врач пациента или одновременно несколько врачей, которые его наблюдают. Разговор должен состояться до того, как будут выполнены все необходимые исследования.

Врач должен исключить у пациента серьезное СР и при этом и не допустить избыточного обследования физически здорового человека. Назначение ненужных исследований для установления причины симптомов или в попытке избежать судебного разбирательства¹ может существенно повредить пациенту [20]. Все исследования должны быть обоснованными. Если врач считает, что жалобы не связаны с СР, пациента необходимо убедить, что результаты исследований будут нормальными и симптомы, скорее всего, не связаны с СР. Такое обсуждение симптомов с пациентом может быть не менее полезным, чем проведенные исследования.

При разговоре с пациентом нужно очень тщательно подбирать слова, потому что он может их неправильно истолковать. Также следует учесть, что ПСР не обязательно связано со стрессом, депрессией или другими психическими синдромами. Например, попытка убедить пациента, что соматические симптомы обусловлены тревогой, когда он вовсе ее не чувствует, абсолютно бесполезна.

Всегда важен хорошо собранный анамнез тем более, у пациента с ПСР. Так, мышечно-скелетная боль может быть комбинированной и включать несколько компонентов. Также болевой синдром с локализацией в разных тканях может вызывать разные ощущения (табл. 5). Типичный пример — пролапс межпозвоночного диска, при котором болевой синдром обусловлен разрывом фиброзного кольца, радикулопатией и мышечным спазмом. Эти симптомы необходимо выделить в процессе обследования и инициации терапии. По мере лечения данного расстройства симптомы могут сохраняться. И врачу, и больному важно понимать поддерживающие их ме-

¹Речь идет о медицинской практике Великобритании.

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 5. Разные структуры в области спины и позвоночника могут вызывать разные ощущения
Table 5. Different structures in the back may give rise to different awareness

Структура	Описание	Типичное состояние
Мышцы	Боль, которая уменьшается при согревании, усиливается после продолжительного отдыха и продолжительной работы, «прострелы»	Мышечный спазм, повреждение мышц
Кости (боль в покое)	Грызущая, тупая, ноющая боль, плохо локализованная	Болезнь Педжета, онкологические заболевания и их последствия
Фасеточные суставы	Локальная болезненность, боль усиливается при наклоне назад	Артрит фасеточных суставов
Межпозвоночные диски, фиброзное кольцо	Боль по средней линии спины, усиливающаяся при надавливании, кашле, наклоне вперед, более выраженная в положении сидя, чем в положении стоя	Пропалс межпозвоночного диска, дегенеративные изменения диска
Связки	Значительное ухудшение после определенных движений	Микроразрывы, хлыстовая травма
Нервы	Боль стреляющая, ощущение жжения, онемения, распространяется в пределах дерматомы	Радикулопатия

ханизмы. Хотя возникновение боли может быть обусловлено вескими соматическими причинами, ее сохранение нередко связано с психическими факторами. Клиницисты должны обратить особое внимание на пациента, у которого интенсивность симптомов непропорциональна степени поражения, т. е. имеются тяжелые симптомы при минимальных рентгенологических или артроскопических изменениях.

Пациент с ПСР приходит к врачу с определенными жалобами, и их следует обсудить. Во время разговора с пациентом врач не должен выходить за рамки своей компетенции. Но выслушать пациента, оценить симптомы и подтвердить их основу (при необходимости проконсультироваться с коллегами), использовать медицинские термины,

а не банальные фразы, наподобие «все идет от головы», — это вполне по силам всем клиницистам.

На рис. 4 представлены цикл «Разум — организм» и происхождение симптомов. Мы привыкли считать, что физические симптомы подразумевают СР. Когда проведенные исследования не подтверждают наличия СР, а симптомы остаются, пациент объясняет их соматическими причинами. Врач, давая физиологическое объяснение, например: «Я чувствую, что ваши напряженные мышцы спазмированы», может приблизить пациента к пониманию психической природы симптомов. Существует семь таких потенциальных объяснений. Они перечислены на рис. 4 и объединяются мнемонической аббревиатурой BIGITCH — Body language (язык тела), Identification (идентификация), Guilt (вина), Imprint (отпечаток), Trauma (травма), Conflict (конфликт), Hysteria (истерия) [21]. Объяснить их может только опытный специалист, но осведомленность о них врачей других специальностей может обеспечить адекватное понимание потенциальных психодинамических процессов у конкретного пациента.

Во втором исследовании, основанном на мнении клиницистов, указывается, что ведение пациентов с ПР и ПСР часто осуществляется неадекватно и тому есть много подтверждений. Предполагается, что если мы адаптируем наше мышление к природе того или иного состояния, особенно с выраженным психическим или психосоматическим компонентом, то сможем получить тройной положительный эффект: клиницисты выиграют, потому что будут лучше понимать, как вести таких пациентов; пациенты — поскольку их здоровье улучшится, а бюджет здравоохранения — потому что понесет меньше затрат благодаря снижению заболеваемости.

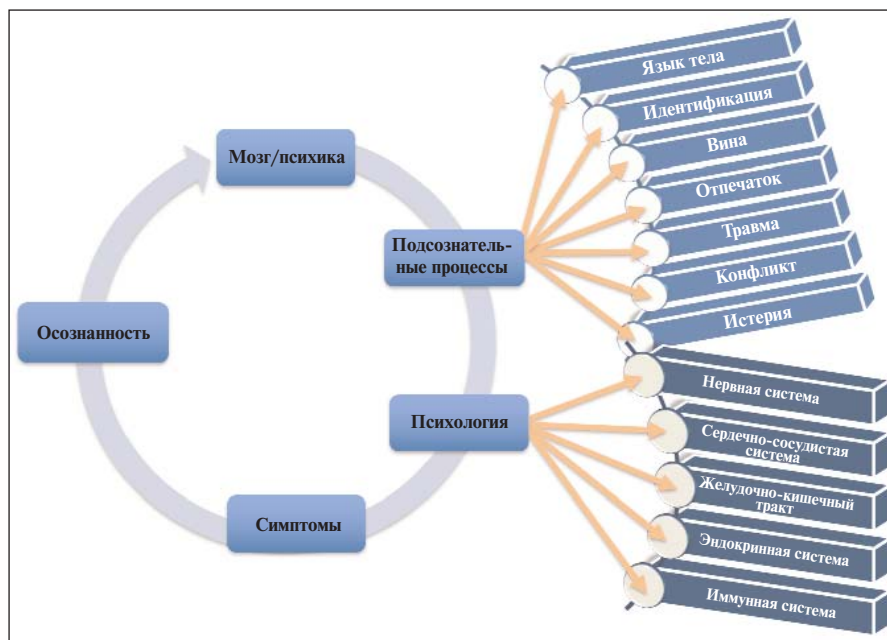


Рис. 4. Цикл «Разум — организм», показывающий психическое и соматическое происхождение симптомов. Этот цикл может начинаться в виде органических изменений или в мыслях. Подсознательные процессы, отражающие эмоциональный дистресс, манифестируют клиническими симптомами через физиологические механизмы
Fig. 4. The Mind — body cycle indicating the psychological and physiological generation of the symptom. This cycle can start in the body or in the mind. Subliminal processes reflecting emotional distress manifest in the body through physiological mechanisms

Заключение

В представленной статье изложена идея клинических групп. Их пять, и четыре из них важны для ревматологической практики. К пациентам каждой группы надо подходить по-разному. Это призыв к клиницистам изучать и использовать способы когнитивного взаимодействия с пациентами во время консультативных приемов. Встречаясь с больными каждой из этих групп, мы можем адаптировать наше мышление к нуждам

конкретного пациента, что позволит добиваться лучших результатов. В идеале клиницисты должны быть знакомы с каждой клинической группой, что в итоге будет способствовать улучшению диагностики и лечения таких пациентов.

Благодарности

Редакция выражает благодарность переводчикам статьи — В.В. Балабановой и Ю.А. Оленину.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bishop SR, Lau M, Shapiro SL, et al. Mindfulness: A proposed operational definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2004;(11):230–41.
2. Karelai N, Reb J. Improving decision making through mindfulness. In *Mindfulness in organizations: Foundations, research, and applications*. Singapore: Research Collection Lee Kong Chian School Of Business; 2015. P. 163–89.
3. Bu CN, Cotzias E, Panagioti M. Mindfulness intervention for foundation year doctors: a feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*. 2019 Apr 27;5:61. doi: 10.1186/s40814-019-0449-y. eCollection 2019.
4. Toft T, Fink P, Oernboel E, et al. Mental disorders in primary care: prevalence and comorbidity among disorders. Results from the Functional Illness in Primary care (FIP) study. *Psychol Med*. 2005 Aug;35(8):1175–84. doi: 10.1017/s0033291705004459.
5. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Apr 17;112(16):279–87. doi: 10.3238/arztebl.2015.0279.
6. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms. An epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res*. 2001 Jul;51(1):361–7. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00223-9.
7. Reid S, Wessely S, Crayford T, Hotopf M. Medically unexplained symptoms in frequent attenders of secondary health care: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001 Mar 31;322(7289):767. doi: 10.1136/bmj.322.7289.767.
8. Creed F, Barsky A, Leiknes KA. Epidemiology: Prevalence, causes and consequences. In Creed F, Henningsen P, Fink P, Editors. *Medically Unexplained Symptoms, Somatisation and Bodily Distress: developing better clinical services*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. P. 1–42.
9. Yon K, Nettleton S, Walters K, et al. Junior doctors' experiences of managing patients with medically unexplained symptoms: a qualitative study. *BMJ Open*. 2015 Dec 1;5(12):e009593. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009593.
10. Warner A, Buszewicz M, Walters K. Training doctors in the management of medically unexplained symptoms: a qualitative study of the views of hospital specialists. Oral presentation 17th WONCA European Conference. Warsaw; 2011.
11. Dowie J, Elstein A. Professional Judgement: a reader in clinical decision making. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
12. Matcham M, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2136–48. doi: 10.1093/rheumatology/ket169. Epub 2013 Sep 3.
13. Лисицина ТА, Вельтишев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512–21. [Lisitsina TA, Vel'tishev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(5):512–21. (In Russ.)].
14. Абрамкин АА, Лисицина ТА, Вельтишев ДЮ и др. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):393–402. [Abramkin AA, Lisitsina TA, Vel'tishev DYU, et al. Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):393–402. (In Russ.)].
15. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 10;2013(9):CD009796. doi: 10.1002/14651858.CD009796.pub2.
16. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain Manag*. 2016 May;6(4):383–400. doi: 10.2217/pmt-2016-0006. Epub 2016 Jun 16.
17. Casale R, Cazzola M, Arioli G, et al. Non pharmacological treatments in fibromyalgia. *Reumatismo*. Jul-Sep 2008;60 Suppl 1:59–69. doi: 10.4081/reumatismo.2008.1s.59.
18. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC. A Framework for Fibromyalgia Management for Primary Care Providers. *Mayo Clin Proc*. 2012 May;87(5):488–96. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.010.
19. Henningsen P, Fink P, Haustner-Wiehle C, Reif W. Terminology, classification and concepts. In Creed F, Henningsen P, Fink P, Editors. *Medically Unexplained Symptoms, Somatisation and Bodily Distress: developing better clinical services*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. P. 43–68.
20. Chew-Graham CA, Heyland S, Kingstone T, et al. Medically unexplained symptoms: continuing challenges for primary care. *Br J Gen Pract*. 2017 Mar;67(656):106–7. doi: 10.3399/bjgp17X689473.
21. Capek ME. Medically Unexplained Symptoms. In L., Owens, J. & Williamson, A. Brann. Editors. *The Handbook of Contemporary Clinical Hypnosis*. Chichester: Wiley; 2012. P. 229–45.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2020/20.02.2021/25.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

There are no conflicts of interest.

Capek M.E.Y. <https://orcid.org/0000-0002-9413-6659>

Субпопуляции Т- и В- лимфоцитов на ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита

Мартынова А.В.¹, Попкова Т.В.¹, Алексанкин А.П.², Гриднева Г.И.¹,
Герасимова Е.В.¹, Горбунова Ю.Н.¹, Семашко А.С.¹, Лиля А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва; ³кафедра ревматологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — оценить изменения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов на разных стадиях ревматоидного артрита (РА).

Пациенты и методы. В исследование включено 53 пациента с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. (средний возраст 54,2 [47; 62] года). В 1-ю группу вошли 27 больных (25 женщин и 2 мужчины), ранее не принимавших синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), во 2-ю группу — 26 пациентов (22 женщины и 4 мужчины), получающие сБПВП (метотрексат либо лефлуномид). Контрольную группу составили 29 здоровых добровольцев (23 женщины и 6 мужчин), медиана возраста — 58,5 [53; 62] года. Всем участникам исследования проведена проточная цитофлюорометрия по стандартной методике с иммунофенотипированием Т- и В-лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. По сравнению с контролем у пациентов 1-й группы, не получавших ранее сБПВП, выявлено транзиторное повышение «переключенных» В-клеток памяти, транзиторных В-клеток и плазмобластов, не отмеченное у пациентов 2-й группы (терапия сБПВП). У пациентов с развернутым РА обнаружено статистически значимое снижение абсолютного и относительного числа В-клеток памяти, абсолютного и относительного числа «переключенных» В-лимфоцитов, а также числа плазмобластов и транзиторных клеток. У больных РА установлена статистически значимая связь между числом припухших суставов и уровнем плазмобластов ($r=0,51$), клеток памяти ($r=0,54$) и «переключенных» В-клеток ($r=0,41$), $p<0,05$ во всех случаях. Статистически значимых изменений иных субпопуляций В-лимфоцитов и профиля Т-лимфоцитов не отмечено.

Заключение. Изменение профиля В-лимфоцитов характерно для разных стадий РА. На ранней стадии отмечается увеличение числа транзиторных В-лимфоцитов, плазмобластов и плазмоцитов, а в развернутой стадии — снижение уровня отдельных популяций В-лимфоцитов, таких как В-клетки памяти и «переключенные» В-лимфоциты. Можно предположить, что неэффективность сБПВП связана с изменением популяционного состава В-лимфоцитов, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; иммунограмма; метотрексат; CD19+ В-клетки; В-клетки памяти; наивные В-клетки; двойные негативные В-клетки; проточная цитофлюорометрия.

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Для ссылки: Мартынова АВ, Попкова ТВ, Алексанкин АП и др. Субпопуляции Т- и В- лимфоцитов на ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):17–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-17-22

T- and B-lymphocytes subpopulations in the early and advanced rheumatoid arthritis

Martynova A.V.¹, Popkova T.V.¹, Aleksankin A.P.², Gridneva G.I.¹, Gerasimova E.V.¹,
Gorbunova Yu.N.¹, Semashko A.S.¹, Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow;

³Department of rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Tsyurupy, Moscow 117418, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to evaluate changes in T- and B-lymphocyte subpopulations at different stages of rheumatoid arthritis (RA).

Patients and methods. The study included 53 patients with a definite RA diagnosis according to the 2010 ACR/EULAR criteria (mean age 54.2 [47; 62] years). Group 1 included 27 patients (25 women and 2 men) without history of synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (sDMARDs) intake, group 2 included 26 patients (22 women and 4 men) receiving sDMARDs (methotrexate or leflunomide). The control group consisted of 29 healthy volunteers (23 women and 6 men), the median age was 58.5 [53; 62] years. In all participants flow cytometry according to the standard technique with immunophenotyping of T- and B-lymphocytes was performed.

Results and discussion. Compared to controls, patients in group 1 who had not previously received sDMARDs showed a transient increase in "switched" memory B-cells, transient B-cells, and plasmablasts, which was not observed in patients of group 2 (on sDMARDs therapy). Patients with advanced RA showed a statistically significant decrease in the absolute and relative number of memory B-cells, the absolute and relative number of "switched" B-lymphocytes, as well as the number of plasmablasts and transient cells. In RA patients, a statistically significant rela-

tionship was established between the number of swollen joints and the level of plasmablasts ($r=0.51$), memory cells ($r=0.54$), and "switched" B-cells ($r=0.41$), $p<0,05$ in all cases. There were no statistically significant changes in other subpopulations of B-lymphocytes and the profile of T-lymphocytes.

Conclusion. Changes in the B-lymphocyte profile are characteristic of different stages of RA. At an early stage, there is an increase in the number of transient B-lymphocytes, plasmablasts and plasmocytes, and in the advanced stage, a decrease in the level of certain populations of B-lymphocytes, such as memory B-cells and "switched" B-lymphocytes. It can be assumed that the ineffectiveness of sDMARDs is associated with a change in the population composition of B-lymphocytes, which requires further study.

Key words: rheumatoid arthritis; immunogram; methotrexate; CD19+ B-cells; Memory B-cells; naive B-cells; double negative B-cells; flow cytometry.

Contact: Tatyana Valentinovna Popkova; popkovatv@mail.ru

For reference: Martynova AV, Popkova TV, Aleksankin AP, et al. T- and B-lymphocytes subpopulations in the early and advanced rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):17–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-17-22

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, связанным с глобальными нарушениями в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. Важное влияние на развитие РА оказывают не только провоспалительные цитокины, продуцируемые фибробластами, макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами и др., но и продукция антител В-лимфоцитами. Мощным патологическим сигналом аутоиммунного воспаления являются IgG, IgA и образованные ими иммунные комплексы. Известно о прямом повреждающем действии антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), которые появляются у пациентов с серопозитивным РА в раннем периоде болезни [2, 3]. Продукция антител к цитруллинированному белкам (АЦБ) связана с патологической активацией В-лимфоцитов. Образование большого числа ревматоидных факторов (РФ), встречающихся у 80% больных РА, приводит к активации системы комплемента и напрямую коррелирует с активностью заболевания [4], принимает участие в патогенезе РА и оказывает непосредственное повреждающее действие. Формирование эктопических герминативных центров в области пораженных суставов стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и последующее нарастание активности РА [5, 6]. Одновременно В-лимфоциты выполняют антигенпрезентующую функцию, что приводит к нарушению саморегуляции и активации Т-лимфоцитов, вызывающих цитокиновый каскад [7].

«Золотым стандартом» терапии РА является метотрексат (МТ), применение которого позволяет снизить клинико-лабораторную активность заболевания. Ранее было описано снижение числа В-лимфоцитов при эффективном применении МТ у больных РА, однако изменения Т- и В-лимфоцитов при разной продолжительности РА и неэффективности терапии МТ не изучены.

Цель исследования — оценить изменения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов на разных стадиях РА

Пациенты и методы. В исследование включено 53 пациента с достоверным диагнозом РА, установленным по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (American College of Rheumatology, ACR / European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. Средний возраст больных составил 54,2 [47; 62] года. В 1-ю группу вошли 27 больных (25 женщин и 2 мужчины), ранее не принимавших синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), во 2-ю группу — 26 пациентов (22 женщины и 4 мужчины), получающие сБПВП (МТ либо

лефлуномид). Общая характеристика больных РА представлена в табл. 1. Во 2-й группе 23 (88,5%) пациента использовали МТ в дозе 20 [15; 20] мг/нед в среднем в течение 24 [6; 50] мес, остальные — лефлуномид по 20 мг/сут на протяжении такого же времени. Исходно внесуставные проявления РА в обеих группах не выявлялись. Контрольную группу составили 29 здоровых добровольцев (23 женщины и 6 мужчин), медиана возраста — 58,5 [53; 62] года. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Для исследования В- и Т-лимфоцитов использовали цельную кровь из локтевой вены (2,7 мл), которую собирали в вакуумную пробирку с добавлением солей этилендиаминтетраацетата в концентрации 1,6 мг/мл (S-monovette, 2,7 ml K3E; Sarstedt, Германия). Иммунофенотипирование В-лимфоцитов периферической крови, включавшее определение В-лимфоцитов (CD19+), общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+), «переключенных» (CD19+IgD-CD27+) и «непереключенных» (CD19+IgD+CD27-) В-клеток памяти, наивных (CD19+IgD+CD27-), дубль-негативных клеток (CD19+IgD-CD27-) и транзиторных (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-лимфоцитов, плазмочитов (CD19+CD38+) и плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), проводилось методом многоцветной проточной цитофлюорометрии. Этим же методом осуществлялось иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+), в частности Т-хелперов (Тх, CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (Тц, CD3+CD8+), индекса отношения Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам (Тх/Тц) и натуральных киллеров (НК, CD3-CD56+). Использовались конъюгированные мышиные моноклональные антитела (мАТ): CD19-ECD (R-Phycoerythrin-TexasRed®-X, IgG1, фикоэритрин тексасский красный); CD45-PC7 (R-Phycoerythrin Cyanin 7, IgG1, фикоэритрин цианин 7), CD38-PC5 (R-Phycoerythrin Cyanin 5.1, IgG1, фикоэритрин цианин 5.1); CD20-PC5 (Beckman Coulter, США); CD10-PE (IgG1, H110a), CD27-PE (IgG1, MT271, Becton Dickinson, США), а также человеческие мАТ: IgD-FITC (Fluorescein Isothiocyanate, IA62, флюоресцеин изотиоцианат, Becton Dickinson, США). Изотипический (негативный) контроль проводился для определения границ неспецифического связывания рецепторов В-лимфоцитов с мАТ с помощью набора реагентов Simultest IMK Plus Kit (CD45-FITC, CD14-PE, CD3-FITC, CD19-PE, CD4-FITC, CD8-PE) и IgG1-FITC, IGG2a-PE (Becton Dickinson, США). Для каждого пациента использовались две полипропиленовые пробирки Coulter (12×75 мм, Beckman Coulter, США). К 50 мкл (1×10^6 клеток) образцов крови

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА
Table 1. General characteristics of patients with RA

Показатель	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=26)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57,5 [49; 63]	53 [46; 65]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 12]	84 [24; 121]*
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [5,2; 6,2]	6,4 [5,8; 6,9]*
Серопозитивность по РФ, n (%)	20 (74)	23 (88,5)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	11 (41)	23 (88,5)*
Прием ГК, n (%)	—	18 (69)
Прием НПВП, n (%)	24 (89)	17 (65)
Продолжительность терапии МТ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	—	24 [7; 50]
Средняя доза МТ, мг/нед, Ме [25-й; 75-й перцентили]	—	20 [15; 20]
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 8]	11 [8; 18]*
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 6]	12 [6; 16]*

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; ГК — глюкокортикоиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; * — значимые различия между группами ($p < 0,05$).

добавляли 5 мкл меченых МАТ и помещали в темное место при комнатной температуре. После 15-минутной инкубации эритроциты лизировали с помощью коммерческого набора IOTest 3 Lysing Solution (Beckman Coulter, США). В полученную суспензию лимфоцитов вносили 50 мкл Flow-Count™ Fluorospheres и проводили оценку результатов пятицветного окрашивания лимфоцитов на анализаторе Navios. Для каждого анализа было подсчитано 50 000 событий. Клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (Beckman Coulter, США).

Уровень СРБ и IgM РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия), с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield (Великобритания), АЦЦП определялся методом иммуноферментного анализа. Границей нормы для СРБ считался уровень < 5 мг/л, для РФ — < 15 МЕ/мл, для АЦЦП — < 20 Ед/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты пред-

ставлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

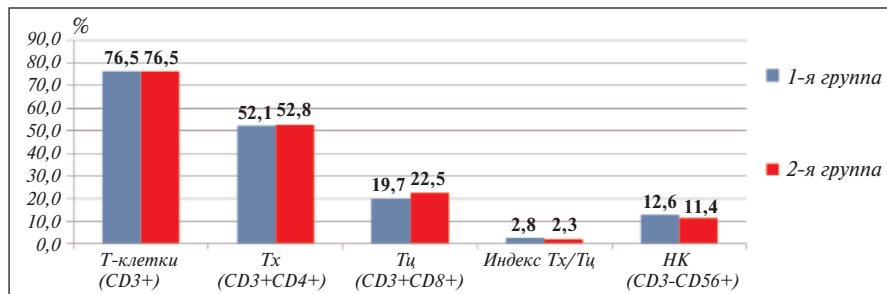
Результаты. В обеих группах выявлялась высокая активность РА. В 1-й группе уровень СРБ составил 24 [8,6; 77] мг/л, DAS28 — 5,8 [5,15; 6,2], во 2-й группе — 40 [15,5; 72,9] мг/л и 6,31 [5,64; 6,88] соответственно.

У больных РА обеих групп выявлены различия в субпопуляциях В-лимфоцитов и общем снижении абсолютного числа В-лимфоцитов по сравнению с контролем, при этом общее число лейкоцитов оставалось в пределах нормы: в 1-й группе — $6,3 \times 10^9$ /л [5,9; 8,0], во 2-й группе — $7,6 \times 10^9$ /л [6,2; 9,3]. Распределение субпопуляций В-лимфоцитов представлено в табл. 2.

В обеих группах пациентов с РА выявлена статистически значимая связь между ЧПС и числом плазмобластов ($r=0,51$), клеток памяти ($r=0,53$) и «переключенных» В-клеток ($r=0,41$), $p < 0,05$ во всех случаях.

В 1-й группе по сравнению с контролем отмечено повышение уровня «переключенных» В-клеток памяти (CD19+ IgD-CD27+), транзиторных В-клеток (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-), плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-) и снижение абсолютного числа В-лимфоцитов ($p < 0,05$). Выявлено статистически значимое повышение концентрации плазмобластов (CD19+CD38+) в крови у больных, не получавших ранее БПВП (1-я группа).

В группе пациентов с развернутым РА отмечалось статистически значимое снижение абсолютного и относительного числа В-клеток памяти, абсолютного и относительного числа «переключенных» В-лимфоцитов (CD19+IgD-CD27+). Снижение числа плазмобластов (CD19+CD38+++



Распределение Т-лимфоцитов и НК-клеток, %
Distribution of T-lymphocytes and NK-cells, %

IgD-CD27+CD20-) и транзиторных клеток (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27) значительно чаще встречалось при большой длительности РА.

Не отмечено статистически значимых изменений иных субпопуляций В-лимфоцитов: дубль-негативных В-клеток (CD19+IgD-CD27-), наивных В-клеток (CD19+IgD+CD27-), «непереключенных» В-лимфоцитов (CD19+IgD+CD27+).

При сравнении пациентов двух групп более низкие относительные значения всех субпопуляций В-лимфоцитов выявлены при развернутом РА, кроме «непереключенных» В-клеток памяти (CD19+IgD+CD27+) и наивных В-клеток (CD19+IgD+CD27-).

У серопозитивных по АЦЦП пациентов с ранним РА по сравнению с серонегативными пациентами обнаруживались статистически значимо большее абсолютное число «непереключенных» В-лимфоцитов (CD19+IgD+CD27+) и абсолютное число транзиторных В-клеток (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-): 0,0237 и 0,007 ($p < 0,05$) и 0,00079 и 0,00027 ($p < 0,02$) соответственно. Взаимосвязи с иными показателями иммунограммы и уровнем РФ не выявлено.

При рассмотрении профиля Т-лимфоцитов статистически значимых изменений не отмечено (см. рисунок).

Обсуждение. Известно, что в патогенезе РА участвуют антителозависимые (продукция АЦБ, IgG и IgA) и антителонезависимые (продукция провоспалительных цитокинов, стимуляция Т-клеточного воспаления) реакции [7, 8]. Активация связанных генов и продукция интерлейкина (ИЛ) 2 приводят к пролиферации Т-лимфоцитов, что вызывает появление антигенспецифических Т-клеток, в частности CD8+ лимфоцитов. Это обуславливает элиминацию антигеннесущих таргетных клеток и выработку CD4+ Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, индуцирующих активацию местных фагоцитов и лимфоцитов [9]. Происходит опосредованная миграция Т-лимфоцитов в область воспаленного сустава. Отсутствие увеличения числа Т-лимфоцитов и их популяций в нашем исследовании может свидетельствовать об ограниченном участии цитотоксического ответа у пациентов с высокой активностью РА и превалировании у них гуморального компонента воспаления. В то же время отмеченная тенденция к повышению количества цитотоксических Т-лимфоцитов указывает на гиперпродукцию фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерферона γ (ИФН γ). Так, многочисленные данные свидетельствуют о локальной,

Таблица 2. Распределение субпопуляций В-лимфоцитов
Table 2. Distribution of B-lymphocyte subpopulations

Субпопуляция В-лимфоцитов	1-я группа (n=27) абс., 10 ⁹ /л	%	2-я группа (n=26) абс., 10 ⁹ /л	%	Контрольная группа (n=29) абс., 10 ⁹ /л	%
В-лимфоциты (CD19+)	0,144 [0,1; 0,21]	9,1 [7,5; 10,9]	0,105 [0,1; 0,2]**	8,35 [6; 10,2]	0,2 [0,1; 0,2]	8,5 [7,2; 11,0]
В-клетки памяти (CD19+CD27+)	0,003 [0,00166; 0,0044]	2,1 [1,6; 3,1]	0,0015 [0,001; 0,003]*	1,25 [0,9; 1,7]**	0,003 [0,001; 0,007]	2,2 [1,1; 3,0]
«Переключенные» В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27+)	0,0187 [0,0133; 0,0289]	16 [9,3; 18,4]	0,01 [0,005; 0,02]	6,8 [3,6; 11,6]**	0,02 [0,0; 0,04]	12,8 [9,3; 17,0]
«Непереключенные» В-клетки памяти (CD19+IgD+CD27+)	0,0073 [0,00619; 0,0122]	5,9 [3,6; 9,7]	0,009 [0,006; 0,01]	7,45 [5,1; 11,4]**	0,01 [0,005; 0,02]	7,4 [3,7; 11,1]
Дубль-негативные В-клетки (CD19+IgD-CD27-)	0,021 [0,011; 0,028]	14 [9,6; 19,5]	0,02 [0,01; 0,03]	15,05 [11,9; 18,1]	0,02 [0,01; 0,02]	13,3 [7,1; 19,3]
Наивные В-клетки (CD19+IgD+CD27-)	0,076 [0,063; 0,13]	61,6 [52,9; 68,8]	0,095 [0,07; 0,1]	70,85 [62,5; 75,6]**	0,1 [0,06; 0,1]	64,7 [57,6; 72,4]
Транзиторные В-клетки (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-)	0,000424 [0,000162; 0,000624]**	0,2 [0,1; 0,4]	0 [0; 0,0001]	0 [0; 0,1]	0,0001 [0; 0,0003]	0,1 [0; 0,1]
Плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-)	0,00071 [0,00023; 0,00129]**	0,4 [0,3; 0,8]**	0,0003 [0,00007; 0,0004]	0,15 [0,1; 0,3]	0,0002 [0,0001; 0,0004]	0,1 [0,1; 0,2]
Плазмоциты (CD19+CD38+)	0,000262 [0,000106; 0,000414]**	0,1 [0,1; 0,3]	0,0001 [0; 0,0002]	0,1 [0; 0,1]	0,0001 [0,00; 0,0002]	0,1 [0,05; 0,1]

Примечание. * – значимые различия между группами пациентов и контрольной группой ($p < 0,05$); ** – значимые различия между группами пациентов

интраартикулярной активации регуляторных Т-лимфоцитов и последующем увеличении уровней ИФН γ , ФНО α , ИЛ9, ИЛ10 и др. [10–14]. В работе не исследовались субпопуляции Т-хелперов, но их дифференцировка и активация различных субтипов может быть основой цитокиновой реакции. Кроме того, не исключено интраартикулярное увеличение числа некоторых субтипов Т-лимфоцитов в рамках эктопических герминативных центров [5, 6], что с большой долей вероятности может объяснять отсутствие у исследуемых пациентов внесуставных проявлений РА.

Активация гуморального компонента аутоиммунитета у пациентов с РА наблюдается еще до его манифестации или на ранней стадии заболевания. Описано появление нарастающих титров АЦЦП и РФ у лиц с высоким риском развития РА [2, 3]. Основой воспаления является патологическая активация В-клеток памяти в ответ на присутствие Т-лимфоцитов и факторов воспаления, которая приводит к массивной продукции иммуноглобулинов и аутоактивации иных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. В обзоре S. Bugatti и соавт. [15] указывается на нарушение функционирования Т-регуляторных лимфоцитов и последующую дисрегуляцию продукции и апоптоза В-лимфоцитов. Выработка такими В-клетками сывороточного фактора активации В-лимфоцитов приводит к накоплению их числа и неконтролируемому взрослению клеток. В настоящем исследовании изменения общего количества В-лимфоцитов по сравнению с таковым у здоровых лиц (контроль) не получено, в то время как нарушение субпопуляционного отношения со значимым уменьшением уровня В-клеток памяти, транзиторных и переключенных В-лимфоцитов, а также плазмобластов отмечалось не только у пациентов 1-й группы, но и у пациентов 2-й группы с развернутым РА и неэффективностью СБПВП.

В связи с нарушением созревания и апоптозом В-лимфоцитов, а также их миграции в полость сустава, было ожидаемо снижение абсолютного и относительного числа «переключенных» В-лимфоцитов (CD19+IgD-CD27+), транзиторных клеток (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-), плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-) и плазмочитов (CD19+CD38+) в группе развернутого РА и увеличение уровня этих субпопуляций у пациентов, не получавших СБПВП, по сравнению со здоровыми лицами (контроль). Эти результаты могут быть объяснены миграцией В-клеток из кровотока интраартикулярно и дальнейшей продукцией АЦБ, что подтверждается более высокой частотой позитивности по АЦЦП и РФ у пациентов 2-й группы.

В то же время мы не обнаружили изменений «непереключенных» В-лимфоцитов (CD19+IgD+CD27+) при развернутом РА по сравнению с группой контроля, несмотря на снижение их числа у пациентов 1-й группы. Это противоречит данным F. Hu и соавт. [16], выявивших снижение уровня «непереключенных» В-лимфоцитов у больных РА, однако в это исследование были включены пациенты, получавшие ингибиторы ФНО α (иФНО α) и МТ. Как предположили авторы, наблюдаемые изменения связаны с нарушением функции данных лимфоцитов, что отмечено и в нашей работе. О нарушении функции В-клеток и изменении экспрессии поверхностных антигенов сообщают Y. Wang и соавт. [17], проанализировавшие большие

когорты больных РА (n=3494 и n=397). Были установлены значительное повышение уровней IgM и IgA в сыворотке крови при отсутствии роста субпопуляций В-лимфоцитов, а также увеличение количества данных антител у АЦЦП-позитивных пациентов, связанное с ростом числа дубль-негативных В-клеток (CD19+IgD-CD27-). В работе R.A. Moura и соавт. [18] у пациентов, не получавших терапии РА (n=13), и у больных, леченных МТ (n=20), также было обнаружено увеличение относительного числа дубль-негативных В-клеток.

По нашим данным, отмечается тенденция к увеличению числа дубль-негативных В-лимфоцитов у пациентов с высокой активностью и большей длительностью РА. Интересно, что рост этой субпопуляции может быть связан с истощением пула В-клеток памяти и воспалительным поражением В-лимфоцитов [16], что требует дальнейшего изучения. В исследовании S. Nakayamada и соавт. [19] обнаружено низкое относительное число В-клеток памяти в периферической крови больных РА по сравнению со здоровыми (контроль). Эти данные совпадают с результатами работы J. Lübberts и соавт. [20], в которой у 89 не получавших терапию РА пациентов было выявлено снижение уровня CD27+ В-клеток памяти по сравнению со здоровыми донорами, однако других изменений субпопуляций В-лимфоцитов не отмечено. В нашей работе у пациентов 1-й группы исходно уровень В-клеток памяти был аналогичен таковому у лиц контрольной группы, что может свидетельствовать о начальном гуморальном ответе на аутовоспаление, тогда как с увеличением длительности заболевания происходит down-регуляция В-клеток памяти. Интересно, что при этом у пациентов с развернутым РА серопозитивность по РФ и АЦЦП была статистически значимо выше. В исследовании M. Souto-Carneiro и соавт. [21] на фоне применения иФНО α уровень В-лимфоцитов памяти не изменялся, что, вероятно, связано с эффектом терапии и объясняет полученные нами данные. Кроме того, возможно сохранение определенного типа В-клеток, в частности В-клеток памяти, резистентных к терапии, что было неоднократно показано у пациентов, не отвечающих на лечение после применения блокаторов рецепторов CD20 [22–24]. Нельзя исключить, что в нашей работе резистентность к СБПВП во 2-й группе также может быть проявлением феномена ускользания эффективности терапии вследствие неполной деплеции отдельных групп CD27+ В-клеток, в частности В-клеток памяти [25].

В настоящем исследовании обнаружена статистически значимая линейная связь между увеличением ЧПС и числом плазмобластов ($r=0,51$), клеток памяти ($r=0,54$), отвечающих за продукцию антител, и числом «переключенных» В-лимфоцитов ($r=0,41$), что является ожидаемым итогом дифференцировки В-лимфоцитов. Иной клинико-лабораторной связи В- и Т-лимфоцитов при РА не выявлено.

Заключение. Изменение профиля В-лимфоцитов характерно для разных стадий РА. На ранней стадии отмечается увеличение числа транзиторных В-лимфоцитов, плазмобластов и плазмочитов, а в развернутой стадии – снижение уровня отдельных популяций В-лимфоцитов, таких как В-клетки памяти и «переключенные» В-лимфоциты. Возможно, что неэффективность СБПВП связана с изменением популяционного состава В-лимфоцитов, что требует дальнейшего изучения.

1. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94.
- [Nasonov EL. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277-94. (In Russ.)].
2. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012 May;122(5):1791-802. doi: 10.1172/JCI60975. Epub 2012 Apr 16.
3. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):721-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093. Epub 2015 Nov 26.
4. Holers V, Banda N. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018 May 28;9:1057. doi: 10.3389/fimmu.2018.01057. eCollection 2018.
5. Weyand C, Goronzy J. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Apr;987:1-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06027.x.
6. Shi K, Hayashida K. Lymphoid Chemokine B Cell-Attracting Chemokine-1 (CXCL13) Is Expressed in Germinal Center of Ectopic Lymphoid Follicles Within the Synovium of Chronic Arthritis Patients. *J Immunol*. 2001 Jan 1;166(1):650-5. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.650.
7. Mellado M, Martinez-Munoz L, Cascio G, et al. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2015 Jul 27;6:384. doi: 10.3389/fimmu.2015.00384. eCollection 2015.
8. Lino A, Dorner T, Bar-Or A, Fillatreau S. Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. *Immunol Rev*. 2016 Jan;269(1):130-44. doi: 10.1111/imr.12374.
9. Wong P, Quinn J, Sims N, et al. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):158-68. doi: 10.1002/art.21537.
10. Abbas A, Janeway C Jr. Immunology: improving on nature in the twenty first century. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):129-38. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81689-x.
11. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7.
- [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):430-7. (In Russ.)].
12. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-55.
- [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic significance of Foxp3+ regulatory T-cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):442-55. (In Russ.)].
13. Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Doniz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011 Aug;31(4):588-95. doi: 10.1007/s10875-011-9527-5. Epub 2011 Apr 13.
14. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013 Aug 5;14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34.
15. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis: From Pathogenic Players to Disease Biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:681678. doi: 10.1155/2014/681678. Epub 2014 Apr 29.
16. Hu F, Zhang W, Shi L, et al. Impaired CD27+IgD+ B Cells With Altered Gene Signature in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018 Mar 23;9:626. doi: 10.3389/fimmu.2018.00626. eCollection 2018.
17. Wang Y, Lloyd K, Melas I, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naive repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):19995. doi: 10.1038/s41598-019-56279-0.
18. Moura R, Weinmann P, Pereira P, et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1082-92. doi: 10.1093/rheumatology/keq029. Epub 2010 Mar 7.
19. Nakayamada S, Kubo S, Yoshikawa M, et al. Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):164-74. doi: 10.1093/rheumatology/kex012.
20. Lübberts J, van Beers-Tas M, Vosslander S, et al. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets during arthritis development in arthralgia patients. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 14;18(1):205. doi: 10.1186/s13075-016-1102-2.
21. Souto-Carneiro M, Mahadevan V, Takada K, et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R84. doi: 10.1186/ar2718. Epub 2009 Jun 5.
22. Reddy V, Klein C, Isenberg D, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1227-1237. doi: 10.1093/rheumatology/kex067.
23. Vital E, Rawstron A, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: Efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):603-8. doi: 10.1002/art.30152.
24. Cambridge G, Leandro M, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3612-22. doi: 10.1002/art.22211.
25. Calero I, Nieto J, Sanz I. B Cell Therapies for Rheumatoid Arthritis: Beyond B cell Depletion. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May;36(2):325-43. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.003.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted
29.01.2020/3.03.2021/7.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90090.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within scientific project № 19-315-90090.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мартынова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6840-4552>
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Алексанкин А.П. <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>
Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>
Горбунова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена *SAA1* с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита

Крылов М.Ю., Федоров Е.С., Салугина С.О.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs12218 гена *SAA1* с предрасположенностью к разным клиническим фенотипам ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

Пациенты и методы. Проведено генетическое типирование полиморфизма rs12218 у 142 детей: 77 из них имели диагноз ЮИА, включая 30 пациентов с олигоартритом (оЮИА), 20 с полиартритом (пЮИА) и 27 с системным началом (сЮИА), а 65 здоровых волонтеров вошли в контрольную группу. Полиморфизм rs12218 гена *SAA1* исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Установлен высокий риск развития клинического фенотипа оЮИА у носителей мутантного аллеля *S* полиморфизма rs12218 Т/С гена *SAA1*. Показаны статистически значимые различия между клиническими фенотипами оЮИА и сЮИА в распределении частот генотипов и аллелей rs12218 Т/С полиморфизма гена *SAA1*.

Заключение. Результаты проведенных исследований подтвердили важное участие полиморфизма rs12218 Т/С гена *SAA1* в формировании предрасположенности к клиническим вариантам ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; предрасположенность к ЮИА; острофазовый белок *SAA*; ген *SAA1*; полиморфизм rs12218 Т/С гена *SAA1*; HLA-B27; передний увеит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО. Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена *SAA1* с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):23–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-23-28

Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the *SAA1* gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis

Krylov M. Yu., Fedorov E.S., Salugina S.O.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to test the hypothesis of a possible relationship between the rs12218 polymorphism of the *SAA1* gene and a predisposition to different clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Patients and methods. Genetic typing of rs12218 polymorphism was carried out in 142 children: 77 of them were diagnosed with JIA, including 30 patients with oligoarthritis (oJIA), 20 with polyarthritis (pJIA), and 27 with systemic onset (sJIA). Sixty five healthy volunteers were included in the control group. The rs12218 polymorphism of the *SAA1* gene was investigated using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. A high risk of developing the clinical phenotype of oJIA in carriers of the C mutant allele of the rs12218 T/C polymorphism of the *SAA1* gene was established. Statistically significant differences between the clinical phenotypes of oJIA and sJIA in the frequency distribution of genotypes and alleles of rs12218 T/C polymorphism of the *SAA1* gene are shown.

Conclusion. The results of the studies have confirmed the important role of the rs12218 T/C polymorphism of the *SAA1* gene in the formation of susceptibility to clinical variants of JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; predisposition to JIA; acute phase protein *SAA*; the *SAA1* gene; *SAA1* gene rs12218 T/C polymorphism; HLA-B27; anterior uveitis.

Contact: Mikhail Yuryevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO. Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the *SAA1* gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):23–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-23-28

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных иммуновоспалительных заболеваний неизвестной этиологии, возникающее у детей в возрасте до 16 лет. Заболевание представляет собой гетеро-

генный комплекс хронических артропатий [1]. Международная лига ревматологических ассоциаций (International League of Associations of Rheumatology, ILAR) выделяет семь клинических фенотипов ЮИА: с системным началом

(сЮИА); олигоартикулярный (оЮИА); полиартикулярный (пЮИА), положительный или отрицательный по ревматоидному фактору (РФ); артрит, ассоциированный с энтезитом; псориатический артрит, а также недифференцированный артрит [2]. У европейцев оЮИА является наиболее распространенным вариантом заболевания, диагностируемым в 50% случаев [3]. Вторым по частоте считается пЮИА, отрицательный по РФ, который выявляется у 10–15% больных ЮИА. Он характеризуется поражением >4 суставов на момент дебюта. Третье место занимает сЮИА, на долю которого в европейских популяциях в структуре ЮИА приходится 5–15%, а в Российской Федерации — до 22% [4]. Генетическая компонента вносит существенный вклад в развитие ЮИА. Родственники детей с ЮИА часто имеют повышенную предрасположенность к другим аутоиммунным состояниям. Эти наблюдения подтверждают мнение, согласно которому различные клинические аутоиммунные фенотипы имеют сходные предрасполагающие генетические факторы. Ряд генетических исследований, в том числе полногеномных, подтвердил случайную кластеризацию предрасполагающих локусов между разными иммуновоспалительными заболеваниями [5]. Установлено, что гены, кодирующие лейкоцитарные антигены человека (HLA), находятся в главном комплексе гистосовместимости, расположенном на 6-й хромосоме. Согласно данным многочисленных исследований, с оЮИА ассоциированы антигены локуса HLA-DR. Однако они определяют примерно только 17% связанной с ними предрасположенности к ЮИА. Это подтверждает участие в формировании такой предрасположенности не-HLA- локусов. Тестирование более 100 генетических локусов с целью выявления ассоциации с ЮИА для большинства из них не продемонстрировало значимых ассоциаций [6]. Наиболее значимые ассоциации не-HLA-вариантов генов были показаны для генов *PTPN22*, *MIF*, *STAT4* [7, 8]. Обнаружена связь между ЮИА и некоторыми генетическими вариантами других генов (*TNFAIP3*, *C12orf30*), для которых ранее была продемонстрирована связь с другими аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит (РА) и системную красную волчанку [9].

При многих воспалительных состояниях выявлена экспрессия сывороточного белка амилоида А (SAA), который является признаком острофазовой воспалительной реакции. Она представляет собой консервативную реакцию организма позвоночных на такие экологические факторы, как повреждение тканей, инфекция и хирургическое вмешательство [10]. Человеческий белок SAA кодируется одним из четырех генов *SAA1*, его характеристики хорошо изучены. Первоначально SAA был известен как основной предшественник амилоида А (АА). Установлено, что он играет важную роль в метаболизме липидов, способствует очищению от бактерий, регуляции воспаления и участвует в патогенезе опухолей. Ген *SAA1* имеет пять полиморфных аллелей (SAA1.1–SAA1.5), которые кодируют отдельные белки с незначительными аминокислотными заменами. SAA — белок острой фазы, во время воспаления его содержание в сыворотке крови увеличивается до 1000-кратных значений. Он подвержен протеолитическому расщеплению до белка АА, основного фибриллярного белка при вторичном амилоидозе. По материалам Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, первое место среди пред-

располагающих к развитию вторичного АА-амилоидоза заболеваний занимают различные формы поражения суставов — ревматоидный артрит (РА), ЮИА и анкилозирующий спондилит [11, 12].

В кодирующих и некодирующих областях гена *SAA1* человека идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP's), наличие которых связано с предрасположенностью к различным заболеваниям. Было показано, что полиморфизм rs12218 (-13T/C) в 5'-фланкирующей области гена *SAA1* связан с его повышенной транскрипционной активностью и ассоциирован у японских больных РА с восприимчивостью к АА-амилоидозу [13].

Цель исследования — проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs12218 (Т/С) гена *SAA1* с предрасположенностью к разным клиническим фенотипам ЮИА.

Пациенты и методы

Пациенты и контрольная группа. В исследование включено 142 ребенка, 77 из которых имели диагноз ЮИА, а 65 здоровых неродственных волонтеров (ученики колледжа) составили контрольную группу. Среди пациентов с ЮИА было 48 девочек и 29 мальчиков, средний возраст — $11,7 \pm 4,2$ года (от 3 до 17 лет), средняя длительность заболевания — $4,8 \pm 3,8$ года. Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2016–2017 гг. Диагноз ЮИА соответствовал критериям ILAR 2004 г. [2]. У 30 (39%) больных диагностирован оЮИА, 20 из них (67%) были позитивны по HLA-B27 (ЮИА-B27+) и у 10 (33%) выявлен передний увеит (ЮИА-у). Еще 20 (26%) детей были отнесены к группе пЮИА, все они были серонегативными по РФ. У 27 (34%) пациентов диагностирован ЮИА с системным началом (сЮИА).

Выделение геномной ДНК и генотипирование образцов. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» (НПО «ДНК-Технология», Москва). Частота полиморфизма rs12218 гена *SAA1* оценивалась с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченые праймеры и зонды были разработаны и синтезированы в компании «Синтол» (Москва). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя. Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ. Различия в распределении частот генотипов между больными и участниками контрольной группы оценивались с помощью таблиц сопряженности 2x2 и точного критерия Фишера. В качестве референсного генотипа использовали наиболее частый *SAA1* ТТ-генотип. Клинические фенотипы представлены как дихотомические переменные, возраст и длительность заболевания — как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими переменными и изученным полиморфизмом был проведен с помощью ANOVA post hoc-теста. Вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Распределение частот относительно закона Харди–Вайнберга в контрольной группе было проверено с помощью критерия χ^2 с одной степенью свободы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При малых значениях переменных был использован двусторонний критерий Фишера. Все рас-

Таблица 1. Характеристика больных ЮИА (n=77)
Table 1. Characteristics of patients with JIA (n=77)

Параметр	Значение
Возраст, годы (M±δ)	11,6±4,1
Возраст начала ЮИА, годы (M±δ)	6,8±4,6
Длительность ЮИА, годы (M±δ)	4,8±3,8
Пол (девочки/мальчики), n	48/29
Фенотип, n (%):	
оЮИА	30 (39,0)
пЮИА	20 (26,0)
сЮИА	27 (35,0)

четы выполнены с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

Письменное информированное согласие было получено от всех родителей пациентов.

Результаты. Характеристика больных ЮИА приведена в табл. 1. Анализ распределения частот генотипов и аллелей изученного полиморфизма в группе детей с ЮИА в целом и при разных клинических вариантах представлен в табл. 2. Распределение частот генотипов в группе контроля и в

для частот аллелей С, однако различия не достигали статистической значимости (ОШ 1,71 и 1,96; $p=0,087$ и $p=0,064$ соответственно).

В настоящем исследовании впервые были установлены значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs12218 гена *SAAI* между разными клиническими фенотипами ЮИА и рассчитан относительный риск (ОР) их развития. Сравнение частот генотипов и аллелей при оЮИА и сЮИА показало значимые различия. Для оЮИА частота генотипа СС и аллеля С составляла 33,3 и 51,7% (ОР 4,33; $p=0,020$), для сЮИА – 7,4 и 33,3% (ОР 1,58; $p=0,043$) соответственно. Частота генотипа СС и аллеля С при оЮИА-B27+ была также значимо выше, чем в группе сЮИА (40 и 55% против 7,4 и 33,3%; ОР 5,40; $p=0,011$ и ОР 1,65; $p=0,036$ соответственно). Сравнение частот генотипов и аллелей при оЮИА и пЮИА, а также при пЮИА и сЮИА не показало значимых различий.

Далее мы провели анализ возможной ассоциации полиморфизма гена *SAAI* с количественными клиническими характеристиками фенотипов ЮИА. Все группы больных ЮИА не различались по возрасту. Группы оЮИА и сЮИА были сопоставимы по полу, но в группе пЮИА девочек было больше.

В группе пЮИА у носителей генотипа ТТ заболевание

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs12218 гена *SAAI*, n (%)
Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of the rs12218 polymorphism of the *SAAI* gene, n (%)

Генотип/аллель	Контроль (n=65)	Все пациенты (n=77)	оЮИА (n=30)	оЮИА-B27+ (n=20)	оЮИА-y (n=10)	пЮИА (n=20)	сЮИА (n=27)
ТТ	25 (38,5)	27 (35,1)	9 (30,0)	6 (30,0)	3 (30,0)	7 (35,0)	11 (40,7)
ТС	30 (46,1)	35 (45,4)	11 (36,7)	6 (30,0)	5 (50,0)	10 (40,0)	14 (51,8)
СС	10 (15,4)	15 (19,5)	10 (33,3)*	8 (40,0)*	2 (20,0)	3 (15,0)	2 (7,4)
			$p=0,046$	$p=0,018$			
Т	80 (61,5)	89 (57,8)	29 (48,3)	18 (45,0)	11 (55,0)	24 (60,0)	36 (66,7)
С	50 (38,5)	65 (42,2)	31 (51,7)	22 (55,0)	9 (45,0)	16 (40,0)	18 (33,3)

* $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

группе ЮИА (все пациенты) соответствовало закону Харди–Вайнберга. Не выявлено значимых различий в распределении частот генотипов между пациентами с ЮИА в целом и контрольной группой ($p=0,780$). В группе пациентов с оЮИА и его подтипом оЮИА-B27+ (см. табл. 2) частота генотипа СС была значимо выше, чем в контроле (33,3 и 40,0% против 15,4%; $p=0,046$ и $p=0,018$ соответственно). Не обнаружено значимых различий частот мутантного аллеля С между клиническим подтипом оЮИА-y, вариантами пЮИА, сЮИА и контрольной группой (см. табл. 2).

Для оЮИА и двух его клинических подтипов (оЮИА-B27+ и оЮИА-y) у носителей генотипа СС гена *SAAI* было вычислено ОШ различных событий (вероятность возникновения ЮИА; табл. 3).

Логистический регрессионный анализ распределения частот генотипов выявил, что носительство генотипа СС связано с повышенным риском формирования предрасположенности к фенотипу оЮИА (ОШ 2,75; $p=0,046$) и его варианту оЮИА-B27+ (ОШ 3,67; $p=0,018$) по сравнению с контролем. Сходные показатели риска также наблюдались

началось в более старшем возрасте по сравнению с носителями генотипа ТС (7,2±3,1 года против 3,6±3,3 года соответственно; $p=0,036$). В этой группе соотношение женский/мужской пол составляло 6:1. В группе оЮИА носители генотипа ТТ имели статистически значимо меньшую длительность заболевания по сравнению с носителями генотипа ТС (2,4±2,7 года против 7,2±5,0 года соответственно; $p=0,011$). Соотношение девочек и мальчиков в этой группе составляло 2:1. Не выявлено связи изученного полиморфизма с клиническими характеристиками в группе детей сЮИА, в которой соотношении девочек и мальчиков было 1:1.

Таким образом, в данном исследовании установлены следующие ключевые положения:

1) существуют различия в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs12218 Т/С гена *SAAI* между фенотипом оЮИА, его субтипом оЮИА-B27+ и контролем;

2) носительство мутантного генотипа СС rs12218 полиморфизма Т/С гена *SAAI* ассоциировано с высоким риском развития фенотипа оЮИА и его варианта

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

оЮИА-B27+ (ОШ 2,75 и 3,67 соответственно) по сравнению с контролем;

3) ОР носительства мутантного генотипа СС или аллеля С в 4,3 и 1,5 раза выше при фенотипе оЮИА по сравнению с фенотипом сЮИА ($p=0,020$ и $p=0,043$ соответственно);

4) rs12218 ТТ-генотип полиморфизма гена *SAAT* ассоциирован с возрастом дебюта в группе пЮИА и длительностью заболевания в группе оЮИА.

Обсуждение. В нашей работе впервые изучена связь гена *SAAT* с ЮИА, поскольку такого рода исследования в зарубежной и отечественной литературе довольно ограничены. Наш интерес к белку острой фазы был обусловлен, с одной стороны, наличием хронического воспаления при ЮИА, а с другой — возможным формированием амилоидоза при этом заболевании [11, 12].

Мы изучили полиморфизм rs12218 гена *SAAT* у 77 пациентов с ЮИА. Распределение генотипов и аллелей у всех пациентов было сходным с их распределением в контроле. У пациентов с оЮИА была выявлена значимо более высокая частота мутантного генотипа СС по сравнению с контролем ($p=0,046$). Наличие антигена HLA-B27 в этой группе увеличивало частоту данного генотипа ($p=0,018$) и повышало риск развития оЮИА в 3,7 раза.

С.Р. Mavragani и соавт. [14] у 88 пациентов с РА, 14 больных семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ) и 110 здоровых лиц контрольной группы исследовали три полиморфизма гена *SAAT*: -13Т/С и 2995С/Т и 3010С/Т. Авторы нашли сходное распределение генотипов и аллелей во всех исследуемых группах и редкую выявляемость вторичного АА-амилоидоза в греческой популяции. При обследовании японских пациентов с ССЛ получены противоположные данные: полиморфизм -13Т/С гена *SAAT* в японской популяции был ассоциирован с предрасположенностью к ССЛ [15]. У египетских детей, напротив, не выявлено связи этого полиморфизма гена *SAAT* с предрасположенностью к ССЛ [16]. В кодирующих и некодирующих областях гена *SAAT* человека идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP's), наличие которых связано с предрасположенностью к разным заболеваниям. Как было показано выше, полиморфизм rs12218 (-13Т/С), расположенный в 5'-фланкирующей области гена *SAAT*, связан с повышенной транскрипционной активностью гена и в японской популяции пациентов ассоциирован с РА и восприимчивостью к АА-амилоидозу [13]. Недавнее исследование подтвердило повышение частоты этого полиморфизма у больных с анкилозирующим спондилитом с амилоидозом [17]. Изучение полиморфизма rs12218 у китайцев из провинции Хань показало, что субъекты с генотипом СС имеют более низкий уровень HDL-С [18] и более высокий риск заболевания периферических артерий [19]. Генотип СС rs12218 был более частым у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [20]. Этот

Таблица 3. Ассоциация между полиморфизмом rs12218 гена *SAAT* и риском развития фенотипов оЮИА, оЮИА-B27+ и оЮИА-у, n (%)
Table 3. Association between the rs12218 polymorphism of the *SAAT* gene and the risk of developing the phenotypes оЮИА, оЮИА-B27+ and оЮИА with anterior uveitis, n (%)

SAAT T/C	Генотип			Алель	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
Контроль (n=65)	25 (38,5)	30 (46,1)	10 (15,4)	80 (61,5)	50 (38,5)
оЮИА (n=30)	9 (30,0)	11 (36,7)	10 (33,3)	29 (48,3)	31 (51,7)
ОШ (95% ДИ)	2,75 (0,87–8,55)			1,71 (0,88–3,32)	
P	0,046			0,087	
оЮИА-B27+ (n=20)	6 (30,0)	6 (30,0)	8 (40,0)	18 (45,0)	22 (55,0)
ОШ (95% ДИ)	3,67 (1,01–12,82)			1,96 (0,90–4,27)	
P	0,018			0,064	
оЮИА-у (n=10)	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	11 (55,0)	9 (45,0)
ОШ (95% ДИ)	1,38 (0,12–8,45)			1,31 (0,44–3,75)	
P	0,657			0,577	

генотип также чаще встречался у пациентов с инфарктом мозга [21]. В то же время генотип ТТ rs12218 был связан с повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки при мочекаменной болезни [22]. Исследователи из Ирландии продемонстрировали ключевую роль белка А-SAA как медиатора лейкоцитоза, ангиогенеза и деструкции матрикса, что в итоге через сигнальный путь NF-κB приводило к синовиту и поражению суставов при РА [23]. Установлена статистически значимая связь между ожирением и предрасположенностью к идиопатическому АА-амилоидозу [24]. Белковые продукты гена *SAAT* и ряда других генов (*SEMA3G*, *TIMP 1*, *HEXB*, *ERN1*) были обнаружены в слезах детей с ЮИА и увеитом. Эти белки были ассоциированы с воспалительным артритом и имели высокую экспрессию по сравнению с белками слезной жидкости детей с хроническим неинфекционным увеитом [25].

Заключение. В настоящем исследовании впервые установлено, что:

- 1) полиморфизм rs12218 гена *SAAT* участвует в формировании предрасположенности к клиническому фенотипу оЮИА и варианту оЮИА-B27+;
- 2) высокий риск развития этих фенотипов ассоциирован с носительством мутантного генотипа СС и аллеля С;
- 3) мутантный генотип СС полиморфизма rs12218 в 5,4 раза чаще выявляется при оЮИА, чем при сЮИА;
- 4) имеется связь мутантного аллеля С полиморфизма rs12218 с возрастом дебюта заболевания в группе пЮИА и длительностью заболевания в группе оЮИА.

Необходимы дальнейшие исследования с оценкой других полиморфизмов гена *SAAT*, с участием большей исследуемой выборки, а также разных популяционных групп.

Благодарности

Выражаем признательность врачам детского отделения (руководитель — к.м.н. И.П. Никишина) НИИР им. В.А. Нащоковой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2012 Jul;33(7):303-13. doi: 10.1542/pir.33-7-303.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb; 31(2):390-2.
3. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome Following Onset of Juvenile Idiopathic Inflammatory Arthritis: I. Frequency of Different Outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):995-1001. doi: 10.1093/rheumatology/keh620. Epub 2005 Apr 12.
4. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78-94. [Alekseeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):78-94. (In Russ.)].
5. Савостьянов КВ, Алексеева ЕИ, Чистяков ДА. Ассоциация генов, не кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости, с ювенильным идиопатическим артритом. Вестник РАМН. 2014;(9-10):83-94. [Savost'yanov KV, Alekseeva EI, Chistyakov DA. Association of genes that do not encode components of the main histocompatibility complex with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik RAMN*. 2014;(9-10):83-94. (In Russ.)].
6. Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):9979-84. doi: 10.1073/pnas.95.17.9979.
7. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Jul 21;6:11. doi: 10.1186/1546-0096-6-11.
8. Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО и др. Роль полиморфизмов RS7574865 G/T гена *STAT4* и RS2004640 G/T гена *IRF5* в предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Пилотное исследование. Педиатрия. 2019;(6):195-200. [Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO, et al. The role of RS7574865 G/T polymorphisms of the *STAT4* gene and RS2004640 G/T of the *IRF5* gene in predisposition to juvenile idiopathic arthritis. A pilot study. *Pediatriya*. 2019;(6):195-200. (In Russ.)].
9. Prahalad S, Hansen S, Whiting A, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple autoimmune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):2124-30. doi: 10.1002/art.24618.
10. Sun L, Ye RD. Serum Amyloid A1: Structure, Function and Gene Polymorphism Gene. *Gene*. 2016 May 25;583(1):48-57. doi: 10.1016/j.gene.2016.02.044. Epub 2016 Mar 3.
11. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Малинина ЕА и др. Определение циркулирующих белков — предшественников амилоида в диагностике и мониторингировании течения системного амилоидоза. Нефрология. 2009;(2):55-62. [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Malinina EA, et al. Determination of circulating amyloid precursor proteins in the diagnosis and monitoring of systemic amyloidosis. *Nefrologiya*. 2009;(2):55-62. (In Russ.)].
12. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА и др. Концентрация сывороточного белка — предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. Нефрология 2012;16(3/2):48-53. [Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, et al. The concentration of amyloid precursor serum protein in the blood of patients with juvenile rheumatoid arthritis who have proteinuria. *Nefrologiya* 2012;16(3/2):48-53. (In Russ.)].
13. Moriguchi M, Kaneko H, Terai C, et al. Relative transcriptional activities of SAA1 promoters polymorphic at position -13(T/C): potential association between increased transcription and amyloidosis. *Amyloid*. 2005 Mar;12(1):26-32. doi: 10.1080/13506120500032394.
14. Mavragani CP, Yiannakouris N, Zintzaras E, et al. Analysis of SAA1 Gene Polymorphisms in the Greek Population: Rheumatoid Arthritis and FMF Patients Relative to Normal Controls. Homogeneous Distribution and Low Incidence of AA Amyloidosis. *Amyloid*. 2007 Dec;14(4):271-5. doi: 10.1080/13506120701614008.
15. Migita K, Masumoto J, Ida H, et al. The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population. *PLoS One*. 2013; 8(2):e55227. doi: 10.1371/journal.pone.0055227. Epub 2013 Feb 20.
16. Wilson M, Abou-Elalla AA, Zakaria MT, et al. Pathobiology Serum Amyloid A Type 1 Gene Polymorphism in Egyptian Children With Familial Mediterranean Fever. *Pathobiology*. 2016;83(6):295-300. doi: 10.1159/000444933. Epub 2016 Jun 15.
17. Cetin GY, Ganiyusufoglu E, Solmaz D, et al. The rate and significance of type 1/type 2 serum amyloid A protein gene polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis and amyloidosis. *Amyloid*. 2015;22(3):207-8. doi: 10.3109/13506129.2015.1068751. Epub 2015 Aug 10.
18. Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Association of genetic polymorphisms of serum amyloid protein A1 with plasma high density lipoproteins cholesterol. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Jul 13;90(26):1824-6.
19. Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Polymorphisms in the SAA1 gene are associated with ankle-to-brachial index in Han Chinese healthy subjects. *Blood Press*. 2011 Aug;20(4):232-8. doi: 10.3109/08037051.2011.566244. Epub 2011 Mar 30.
20. Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Genetic polymorphisms of serum amyloid A1 and coronary artery disease risk. *Tissue Antigens*. 2015 Mar;85(3):168-76. doi: 10.1111/tan.12516. Epub 2015 Feb 6.
21. Zhang LJ, Yuan B, Li HH, et al. Associations of genetic polymorphisms of SAA1 with cerebral infarction. *Lipids Health Dis*. 2013 Aug 29;12:130. doi: 10.1186/1476-511X-12-130.
22. Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Serum Uric Acid Levels Are Associated With Polymorphism in the SAA1 Gene in Chinese Subjects. *PLoS One*. 2012;7(6):e40263. doi: 10.1371/journal.pone.0040263. Epub 2012 Jun 29.
23. Mullan RH, Bresnihan B, Golden-Mason L, et al. Acute-Phase Serum Amyloid A Stimulation of Angiogenesis, Leukocyte Recruitment, and Matrix Degradation in Rheumatoid Arthritis Through an NF-κB-Dependent Signal Transduction Pathway. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):105-14. doi: 10.1002/art.21518.
24. Norbert B, Hegenbart U, Dietrich S, et al. Obesity Is a Significant Susceptibility Factor for Idiopathic AA Amyloidosis. *Amyloid*. 2018 Mar;25(1):37-45. doi: 10.1080/13506129.2018.1429391. Epub 2018 Jan 24.
25. Angeles-Han ST, Yeh S, Patel P, et al. Discovery of Tear Biomarkers in Children With Chronic Non-Infectious Anterior Uveitis: A Pilot Study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018 Oct 16;8(1):17. doi: 10.1186/s12348-018-0156-5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.08.2020/1.10.2020/15.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>
Федоров Е.С. <https://orcid.org/000-0003-2671-1655>
Салугина С.О. <https://orcid.org/00000-0003-3689-4311X>

Возможности и ограничения магнитно-резонансной томографии в определении эффективности генно-инженерной биологической терапии при анкилозирующем спондилите

Шестерня П.А., Гриценко О.Д., Астанин П.А., Степаненко А.Ю., Попов Н.В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск

Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Широкое внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало революционным шагом в понимании патогенеза аксиального спондилоартрита (аксСпА) и тактики ведения этих больных. Общеизвестным является использование МРТ для диагностики нерентгенологического аксСпА. В то же время возможность ее применения для контроля эффективности проводимой терапии активно обсуждается.

Цель исследования — сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, отражающих активность заболевания, и результатов МРТ у больных анкилозирующим спондилитом (АС), получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

Пациенты и методы. В исследование включено 39 больных АС, преимущественно мужчин (74,3%), из которых 24 (61,5%) имели позднюю и 15 (38,5%) — развернутую стадию заболевания. Средний возраст больных составил 41,0 [34,0; 48,0] год. Все пациенты получали ГИБТ, препаратами выбора были ингибиторы фактора некроза опухоли α или ингибиторы интерлейкина 17. Медиана длительности лечения достигала 1,5 [1,0; 4,5] года. Всем пациентам проводилась МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника. Активность болезни оценивалась с помощью индексов BASDAI и ASDAS-CPB/COЭ, функциональные нарушения — с использованием опросника BASFI.

Результаты и обсуждение. Группы больных с наличием остеоита в КПС/позвоночнике и без него по уровню активности заболевания статистически значимо не различались: BASDAI — 4,7 [2,7; 5,5] и 4,2 [2,9; 8,1] соответственно ($p=0,533$); ASDAS-COЭ — 2,6 [2,2; 3,0] и 2,6 [2,2; 3,2] соответственно ($p=0,725$); ASDAS-CPB — 2,5 [2,1; 3,4] и 3,1 [2,8; 3,9] соответственно ($p=0,172$). Группы пациентов, достигших (ASDAS <2,1) и не достигших (ASDAS $\geq$ 2,1) цели терапии, статистически значимо не различались ни по числу очагов остеоита: 1,0 [0,0; 3,5] и 1,0 [1,0; 4,0] соответственно ($p=0,376$), ни по объему воспалительных изменений: 1,0 [0,2; 1,7] и 0,1 [0,0; 1,1] см³ соответственно ($p=0,124$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об ограниченной информативности МРТ как метода контроля эффективности ГИБТ у больных с развернутой/поздней стадией АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; магнитно-резонансная томография; генно-инженерная биологическая терапия; сакроилит; ремиссия.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; sci-prorektor@krasgmu.ru

Для ссылки: Шестерня ПА, Гриценко ОД, Астанин ПА и др. Возможности и ограничения магнитно-резонансной томографии в определении эффективности генно-инженерной биологической терапии при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2021;15(2):29–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-29-34

Magnetic resonance tomography capabilities and limitations in managing the efficacy of treatment with biological disease modifying anti-rheumatic drugs in ankylosing spondylitis

Shesternya P.A., Gritsenko O.D., Astanin P.A., Stepanenko A.Yu., Popov N.V.

Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk
1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia

Extensive use of magnetic resonance imaging (MRI) in clinical practice revolutionized our understanding of the pathogenesis of axis spondyloarthritis (aSpA) and treatment approaches. The use of MRI to diagnose non-radiographic aSpA is well established. At the same time, the possibility of its use for follow-up and treatment assessment is actively discussed.

Objective: To present comparative analysis of clinical and laboratory data, reflecting the activity of the disease, and analysis of MRI results in patients with ankylosing spondylitis (AS) receiving biological disease modifying anti-rheumatic drugs therapy (bDMARDs).

Patients and methods. The study included 39 patients with AS, mainly men (74.3%), 24 patients (61.5%) had late and 15 (38.5%) — advanced stage of the disease. The average age was 41.0 [34.0; 48.0] years. All patients were administered bDMARDs; inhibitors of the tumor necrosis factor α or inhibitors of interleukin 17 were drug of choice. The median of treatment duration was 1.5 [1.0; 4.5] year. All patients had sacroiliac

(SI) and spinal MRI. The activity of the disease was estimated using BASDAI and ASDAS-CRP/ESR indexes, functional disorders – using the BASFI questionnaire.

Results and discussion. There was no significant difference in disease activity between patients with osteitis in the SI/spine or without it: BASDAI – 4.7 [2.7; 5.5] and 4.2 [2.9; 8.1], respectively ($p=0.533$); ASDAS-ESR – 2.6 [2.2; 3.0] and 2.6 [2.2; 3.2], respectively ($p=0.725$); ASDAS-CRP – 2.5 [2.1; 3.4] and 3.1 [2.8; 3.9], respectively ($p=0.172$). There was no significant difference in the number of osteitis foci between group of patients who have achieved the therapeutic target ($ASDAS < 2.1$) and those who have not ($ASDAS \geq 2.1$) – 1.0 [0.0; 3.5] and 1.0 [1.0; 4.0], respectively, ($p=0.376$), and no difference in amount of inflammatory changes – 1.0 [0.2; 1.7] and 0.1 [0.0; 1.1] cm³, respectively ($p=0.124$).

Conclusion. The data suggests a limited MRI informative value as a method for managing the efficacy of bDMARDs treatment in patients with the advanced / late stage of the AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; axial spondyloarthritis; Magnetic resonance imaging (MRI); biological disease modifying anti-rheumatic drugs therapy (bDMARDs); sacroiliitis; remission.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; sci-prorektor@krasgmu.ru

For reference: Shesternya PA, Gritsenko OD, Astanin PA, et al. Magnetic resonance tomography capabilities and limitations in managing the efficacy of treatment with biological disease modifying anti-rheumatic drugs in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):29–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-29-34

Широкое внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало революционным шагом в понимании патогенеза и тактики ведения больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). МРТ-визуализация острых воспалительных изменений (ВИ) костной ткани – остейта (отека костного мозга) – позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях, до появления достоверных рентгенологических признаков сакроилиита. Обще-признанным является проведение с этой целью МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) [1].

Использование МРТ позвоночника для диагностики аксСпА остается предметом активного изучения и сопряжено с необходимостью обучения ревматологов и рентгенологов методам оценки полученных результатов [2]. В исследовании X. Baraliakos и соавт. [3], основанном на изучении данных МРТ КПС и позвоночника у 793 добровольцев, было подтверждено, что в основе патогенеза ВИ лежит механический стресс и что остейт у больных аксСпА может быть следствием не только воспаления, но и тяжелой физической нагрузки. Так, среди прогностических параметров развития ВИ в позвоночнике наиболее значимыми были возраст и тяжелый физический труд, а в КПС – роды в течение последнего года. Наличие воспалительной боли в спине, позитивность по HLA-B27, ожирение рассматриваются в качестве факторов, усиливающих выраженность остейта. Вероятность выявления ВИ в поясничном отделе позвоночника, который в большей степени подвержен механическим нагрузкам, выше, чем в других отделах, что нередко приводит к неправильной интерпретации результатов МРТ в пользу аксСпА.

В настоящее время накапливается все больше данных о целесообразности проведения МРТ грудного отдела позвоночника (ГОП) с целью диагностики нерентгенологического аксСпА (нр-аксСпА). Показано, что по информативности МРТ ГОП не уступает результатам обследования всех отделов позвоночника [4]. По данным многоцентрового исследования, у 85 (23,0%) из 369 пациентов с аксСпА не было признаков активного воспалительного сакроилиита, но у каждого 5-го выявлялись ВИ в ГОП [4].

Остаются актуальными и многие другие вопросы. Например, нужно ли проводить контрольную МРТ в динамике у пациентов, исходно не имевших признаков ВИ, и если нужно, то через какое время? Наблюдение за когортой SPACE позволило сделать вывод, что в случае отсутствия

ВИ по данным МРТ у пациентов с воспалительной болью в спине повторные обследования через 3 и 12 мес нецелесообразны. При этом установлено, что у HLA-B27-позитивных пациентов, исходно не имевших ВИ, при динамическом наблюдении появление остейта отмечалось в 11% случаев, тогда как у HLA-B27-негативных пациентов – лишь в 1,5% [5].

Наиболее острую дискуссию вызывает вопрос о возможности использования МРТ для контроля эффективности проводимой терапии и определения ремиссии заболевания. В рекомендациях российской экспертной группы по изучению спондилоартритов определены два уровня «глубины» ремиссии аксСпА: клинико-лабораторная, сохраняющаяся не менее 6 мес, и МРТ-ремиссия, характеризующаяся отсутствием очагов активного воспаления – остейта в КПС и позвоночнике [6]. Однако согласованной позиции по данному вопросу до настоящего времени нет. Результаты клинических исследований, в которых МРТ использовалась преимущественно для краткосрочной оценки эффективности терапии, не находят подтверждения при длительном мониторинге аксСпА [7, 8]. В обновленных рекомендациях ACR (American College of Rheumatology), SAA (Spondylitis Association of America) и SPARTAN (Spondyloarthritis Research and Treatment Network) больным аксСпА, находящимся в стабильном клиническом состоянии, не рекомендуется проводить МРТ позвоночника или КПС для подтверждения отсутствия активности заболевания [9].

Цель исследования – сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, отражающих активность заболевания, и результатов МРТ у больных анкилозирующим спондилитом (АС), получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе краевого ревматологического центра КГБУЗ «Краевая межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона» с сентября 2019 г. по июнь 2020 г.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия.

Всего было включено 39 больных АС, преимущественно мужчин (74,3%), соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Медиана воз-

Таблица 1. Исходная характеристика больных
Table 1. Original characteristic of patients

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	29 (74,3)/10 (25,6)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41,0 [34,0; 48,0]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [12,5; 21,5]
Внеаксиальные проявления, n (%)	33 (84,6)
Внескелетные проявления, n (%)	22 (56,4)
Позитивность по HLA-B27, n (%)	32 (82,1)
Длительность терапии ГИБП, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 4,5]
Терапия, n (%):	
иФНОα	30 (76,9)
иИЛ17	9 (23,1)
НПВП	31 (79,5)
НПВП постоянно/по требованию	19 (61,3)/12 (38,7)
сБПВП	9 (23,1)
ГК	12 (30,8)

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды.

раста составила 41,0 [34,0; 48,0] год, длительности заболевания – 18 [12,5; 21,5] лет. Около двух третей пациентов – 24 (61,5%) – имели позднюю стадию заболевания, остальные 15 (38,5%) – развернутую. Все пациенты получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в среднем в течение 1,5 [1,0; 4,5] года, из них 30 (76,9%) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα): инфликсимаб (16), этанерцепт (4), адалимумаб (7), голимумаб (3), а 9 (23,1%) – ингибитор интерлейкина 17 (иИЛ17) секукиумаб. Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Активность заболевания оценивалась с помощью индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием СОЭ и СРБ в соответствии с рекомендациями ASAS/OMERACT (Assessment of Spondylo-Arthritis international Society / Outcome Measures in Rheumatology) [10]. Функциональные нарушения определяли по опроснику BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Высокопольная МРТ выполнялась на аппарате Intera (Philips, Нидерланды) с использованием матрицы размером от 240×156 до 448×336 и режимов T1 и T2 с подавлением жира (STIR), с толщиной срезов 3 мм, в сагиттальной проекции для всех отделов позвоночника и в полукорональной (косой) проекции для КПС. Интерпретацию полученных изображений проводили независимые эксперты, не имевшие доступа к первичной доку-

ментации пациентов. Согласно текущим рекомендациям диагностики ВИ скелета при АС [11], анализировались число очагов остеита, а также объем ВИ (в см³). Оценка хронических изменений не проводилась.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью SPSS Statistics V.22.0 либо версии 22.0 с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного разма-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов двух групп в зависимости от достижения целей терапии
Table 2. Comparative characteristics of two groups of patients depending on the achievement of therapy goals

Показатель	1-я группа (пациенты, достигшие низкой активности АС)	2-я группа (пациенты с высокой и очень высокой активностью АС)	p
Мужчины/женщины, n (%)	15 (88,2)/2 (11,8)	14 (63,6)/8 (36,4)	0,081
Внескелетные проявления, n (%)	12 (70,6)	10 (45,4)	0,117
Терапия, n (%):			
НПВП	12 (70,6)	19 (86,4)	0,226
БПВП	4 (22,5)	5 (22,7)	0,953
ГК	3 (17,6)	9 (40,9)	0,119
Длительность ГИБТ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 4,0]	0,864
Терапия иФНОα, n (%)	13 (76,5)	17 (77,3)	0,953
Терапия иИЛ17, n (%)	4 (23,5)	5 (22,7)	0,953
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [0,7; 3,0]	4,7 [3,2; 5,3]	0,001
ASDAS-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,0; 2,0]	2,9 [2,4; 3,6]	0,001
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,2; 2,3]	3,2 [2,7; 3,7]	0,001
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [1,0; 4,5]	3,7 [1,9; 5,5]	0,269

ха (Me [25-й; 75-й перцентили]), среднего и стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Для оценки различий между качественными данными применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходя из современной концепции «Лечение до достижения цели» все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 17 (43,9%) больных, достигших низкой активности АС (ASDAS < 2,1), во 2-ю – 22 (56,1%) пациента с сохраняющейся высокой и очень высокой активностью заболевания (ASDAS ≥ 2,1) [10].

Сравнительная характеристика пациентов двух групп в зависимости от достижения целей терапии приведена в табл. 2. Существенных различий между группами не выявлено, за исключением большей степени активности АС у пациентов 2-й группы.

По данным МРТ КПС и позвоночника у 15 (38,4%) больных выявлялись очаги остейта, локализованные в КПС (у 5), позвоночнике (у 7), КПС и позвоночнике (у 3). В 1-й группе ВИ имелись у 23,5% из 17 больных, тогда как во 2-й группе – в половине случаев. Не обнаружено статистически значимых различий между группами ни по числу очагов остейта – 1,0 [0,0; 3,5] и 1,0 [1,0; 4,0] соответственно ($p = 0,376$), – ни по объему ВИ – 1,0 [0,2; 1,7] и 0,1 [0,0; 1,1] cm^3 соответственно ($p = 0,124$), – а также по степени активности АС как при наличии, так и при отсутствии очагов остейта по данным МРТ (рис. 1).

Количество очагов и суммарный объем остейта имели отрицательную взаимосвязь с оценкой пациентом 6-го вопроса индекса BASFI, касающегося возможности стоять без дополнительной опоры в течение 10 мин, не испытывая дискомфорта (рис. 2).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимой ассоциации между наличием активных ВИ (остейт) в КПС/позвоночнике и активностью АС, определенной по индексам BASDAI и ASDAS-COЭ/СРБ, а также выраженностью функциональных ограничений по индексу BASFI. Результаты нашего исследования согласуются с таковыми длительного проспективного наблюдения когорты DESIR [12], в котором данные МРТ КПС/позвоночника оценивались исходно, через 2 года ($n = 140$) и 5 лет ($n = 155$) с использованием различных методов счета: SPARCC/ASAS/CANDEN. У пациентов, получавших иФНОα, очаги остейта в КПС исчезали, тогда как статистически значимой их динамики в позвоночнике не отмечено. Вопросы структурного прогрессирования раннего аксСпА у этой когорты больных требуют отдельного обсуждения, как и факт сохранения активных очагов воспаления в позвоночнике у значительной части пациентов, несмотря на терапию иФНОα.

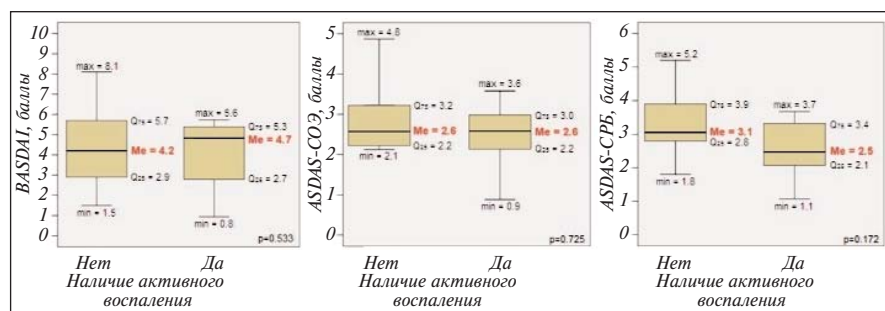


Рис. 1. Взаимосвязь активности АС и наличия ВИ по данным МРТ
Fig. 1. The relationship between AS activity and presence of inflammatory changes on MRI

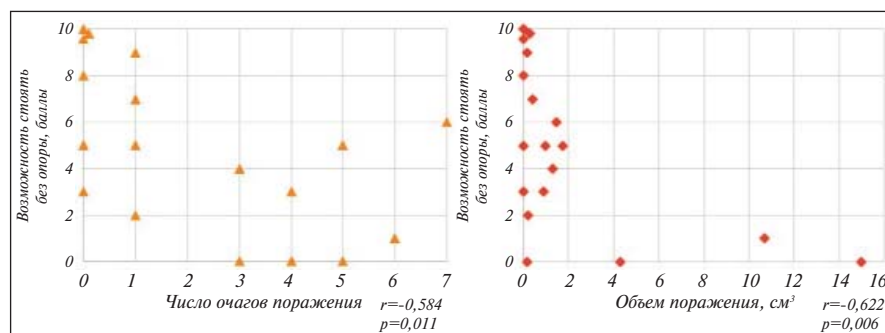


Рис. 2. Взаимосвязь функциональных ограничений и наличия ВИ по данным МРТ
Fig. 2. The relationship between functional disturbances and presence of inflammatory changes on MRI

Интересны итоги недавно опубликованного первого метаанализа 11 клинических исследований с участием 1323 пациентов с нр-аксСпА и аксСпА/АС, в которых изучались данные МРТ и эффективность терапии иФНОα [13]. Обращает на себя внимание, что только в трех исследованиях, помимо МРТ КПС, проводилось обследование позвоночника; в двух из этих исследований пациенты получали адалимумаб ($n = 64$) и одном – голимумаб ($n = 20$). Несмотря на общий вывод об эффективности иФНОα в отношении редуцирования ВИ по данным МРТ при нр-аксСпА и аксСпА/АС, статистически значимое уменьшение счета SPARCC отмечалось только в КПС, но не в позвоночнике.

Двухлетнее динамическое наблюдение за российской когортой раннего СпА – КоРСАр ($n = 68$) – продемонстрировало сохранение острых и хронических очагов воспаления, практически не взаимосвязанное с активностью заболевания [14]. У большинства больных данной когорты, исходно имевших очаги остейта в КПС, не выявлено динамики ВИ, часть из которых либо сохранялась, либо трансформировалась в хронические.

В представленных работах приводятся данные, полученные при наблюдении за пациентами преимущественно с ранним аксСпА либо нр-аксСпА. Очевидно, что внимание исследователей сконцентрировано на больных, которым своевременно начатое лечение позволит сохранить высокие качество жизни и функциональный статус. Российские данные, посвященные изучению результатов МРТ у больных с развернутой или поздней стадиями АС, получающих ГИБП, ранее не были представлены, хотя в реальной клинической практике в основном именно эти пациенты получают ГИБТ.

Другое возможное объяснение полученных результатов — многообразие клинических проявлений аксСпА, а также распространенность патологического процесса с вовлечением энтезисов и периферических суставов различной локализации. В связи с этим представляют интерес результаты использования МРТ всего тела для оценки эффективности голимумаба у больных аксСпА ($n=53$) [15]. На фоне лечения уменьшение ВИ в позвоночнике более чем наполовину по сравнению с исходным отмечено у 58% пациентов, в КПС — у 60%, в периферических суставах и энтезисах — у 28%. Эти показатели достигнуты на 16-й неделе терапии и в дальнейшем фактически не изменялись: 57; 55 и 32% соответственно. Полная ремиссия через 4 нед лечения наблюдалась только у 2 больных, через 16 нед — у 6 и через 52 нед — у 3.

Несмотря на простоту и удобство использования индексов активности и функционального состояния, основанных на информации, сообщаемой пациентом, субъективность такой оценки создает определенные сложности при объективизации контроля лечения. Согласно текущим рекомендациям, максимальное сохранение качества жизни, контроль симптомов заболевания, нормализация функциональных возможностей и социальная адаптация пациента являются основной целью лечения аксСпА [16]. В связи с этим оценка качества жизни у больных АС может выступать одним из дополнительных критериев при определении эффективности ГИБТ [17]. Возможность использования данных МРТ для принятия решения о продолжении ГИБТ, прекращении на другой препарат, снижении дозы препаратов требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10 (In Russ.)]. doi:10/14412/1996-7012-2019-4-4-10
2. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Kaur-Papadakis D, et al. The use of magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis: time to bridge the gap between radiologists and rheumatologists. *J Rheumatol*. 2017 Jun; 44(6):780-5. doi: 10.3899/jrheum.161337. Epub 2017 Apr 1.
3. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, et al. Which factors are associated with bone marrow oedema suspicious of axial spondyloarthritis as detected by MRI in the sacroiliac joints and the spine in the general population? *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov 25; annrheumdis-2020-218669. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218669. Online ahead of print.
4. Chan SC, Li PH, Lee KH, et al. Diagnostic utility of whole spine and thoracic spine MRI corner inflammatory lesions in axial spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Nov 24;12: 1759720X20973922. doi: 10.1177/1759720X20973922. eCollection 2020.
5. Bakker PAC, Ramiro S, Ez-Zaitouni Z, et al. Is it Useful to Repeat Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints After Three Months or One Year in the Diagnosis of Patients With Chronic Back Pain and Suspected Axial Spondyloarthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2019 Mar;71(3):382-91. doi: 10.1002/art.40718. Epub 2019 Feb 6.
6. Гайдук ИЗ, Ребров АП, Коротаева ТВ, и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах — определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации Ассоциация ревматологов России.). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):10-4. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, et al. Remission in axial spondyloarthritis: Definition and evaluation tools (recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(1):10-4 (In Russ.)].
7. Andreassen RA, Kristensen LE, Baraliakos X, et al. Assessing the effect of interventions for axial spondyloarthritis according to the endorsed ASAS/OMERACT core outcome set: a meta-research study of trials included in Cochrane reviews. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jul 25;22(1):177. doi: 10.1186/s13075-020-02262-4.
8. Schwartzman M, Maksymowycz WP. Is there a role for MRI to establish treatment indications and effectively monitor response in patients with axial spondyloarthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Aug;45(3): 341-58. doi: 10.1016/j.rdc.2019.04.009. Epub 2019 Jun 5.
9. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct; 71(10):1285-99. doi: 10.1002/acr.24025. Epub 2019 Aug 21.
10. Machado PM, Landewe R, van der Heijde D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct; 77(10):1539-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184. Epub 2018 Feb 16.
11. Эрдес Ш, Смирнов АВ. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):678-84. [Erdes Sh, Smirnov AV. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(6): 678-84 (In Russ.)].
12. Madari Q, Sepriano A, Ramiro S, et al. 5-year follow-up of spinal and sacroiliac MRI abnormalities in early axial spondyloarthritis: data from the Desir cohort. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001093. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001093.
13. Huang Y, Chen Y, Liu T, et al. Impact of tumor necrosis factor α inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A metaanalysis. *PLoS One*. 2020 Dec 31;15(12):e0244788. doi: 10.1371/journal.pone.0244788. eCollection 2020.
14. Эрдес Ш, Румянцева ДГ, Смирнов АВ и др. Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты КоРСАп. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):186-90. [Erdes Sh, Rumyantseva DG, Smirnov AV, et al. Disease activity and two-year sacroiliac joint changes according to instrumental study findings in a CoRSAr cohort of patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(2): 186-90 (In Russ.)].
15. Krabbe S, Eshed I, Sørensen IJ, et al. Novel whole-body magnetic resonance imaging response and remission criteria document diminished inflammation during golimumab treatment in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 1;59(11): 3358-68. doi: 10.1093/rheumatology/keaa153.
16. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripher-

al spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211734

17. Акулова АИ, Дорогойкина КД, Гайду-

кова ИЗ и др. Качество жизни пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию. *Современная ревматология*. 2019; 13(4):36-40.

[Akulova AI, Dorogoikina KD, Gaydukova IZ,

et al. Quality of life in spondyloarthritis patients receiving biological therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):36-40. (In Russ.)). doi:10.14412/1996-7012-2019-4-36-40

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.01.2021/23.02.2021/25.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России «Персонифицированная клинико-иммунологическая стратегия генно-инженерной биологической терапии спондилоартрита» (№AAAA-A20-120022890005-5).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAA-A20-120022890005-5 «Personified Clinicoimmunological Strategy of spondyloarthritis treatment with biological disease modifying anti-rheumatic drugs».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Гриценко О.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2577-5809>

Астанин П.А. <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Степаненко А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8386-5736>

Попов Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-6262-575X>

Возможности ультразвукового исследования в диагностике раннего ревматоидного артрита и остеоартрита суставов кистей рук

Кривотулова И.А., Чернышева Т.В., Корочина К.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург
Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

Цель исследования — сопоставление результатов ультразвукового исследования (УЗИ) лучезапястных суставов (ЛЗС) и мелких суставов кистей с клинической картиной у больных ранним ревматоидным артритом (рРА) и остеоартритом кистей (ОАК).

Пациенты и методы. В исследование включено 42 пациента с рРА (1-я группа) и 38 больных с ОАК (2-я группа). Средний возраст больных рРА составил $48,60 \pm 14,86$ года, продолжительность клинических проявлений — $7,45 \pm 1,77$ мес, больных ОАК — $54,97 \pm 12,45$ года и $8,26 \pm 1,83$ мес соответственно. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было примерно одинаковым, преобладали лица женского пола. У всех пациентов с рРА имелись клинические и инструментально подтвержденные признаки ОА: I, II и III рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence выявлена у 10 (23,80%), 23 (54,76%) и 9 (21,43%) пациентов соответственно. При эрозивном ОА II и III рентгенологическая стадия диагностирована у 16 (42,10%) и 22 (57,90%) больных соответственно. Всем пациентам проведены УЗИ суставов, а также общеклиническое обследование, включавшее оценку числа болезненных суставов, числа припухших суставов, общую оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (100 мм). Активность РА определялась с помощью индекса DAS28. Изучали также лабораторные показатели — уровни СРБ, ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Сравнение двух групп пациентов показало, что при УЗИ в В-режиме и режиме энергетического доплера при рРА по сравнению с ОАК отмечались более выраженные воспалительные и деструктивные изменения в ЛЗС и мелких суставах кистей за исключением дистальных межфаланговых суставов (ДМФС). Кроме того, только у пациентов 1-й группы наблюдалась тесная корреляция между усилением мощности доплеровского сигнала и уровнями воспалительных маркеров.

Заключение. Для рРА по сравнению с ОАК характерны более выраженные УЗИ-признаки воспалительных и деструктивных изменений в ЛЗС и мелких суставах кистей, за исключением ДМФС.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; остеоартрит; ультразвуковое исследование; полуколичественная шкала.

Контакты: Ирина Алексеевна Кривотулова; irinka-1992@mail.ru

Для ссылки: Кривотулова ИА, Чернышева ТВ, Корочина КВ. Возможности ультразвукового исследования в диагностике раннего ревматоидного артрита и остеоартрита суставов кистей рук. Современная ревматология. 2021;15(2):35–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-35-42

Capabilities of ultrasonography in the diagnosis of early rheumatoid arthritis and hand osteoarthritis

Krivotulova I.A., Chernysheva T.V., Korochina K.V.

State educational institution of high professional education Orenburg state medical university
of the Ministry of Health of Russia, Orenburg
6, Sovietskaya Str., Orenburg 460000, Russia

Objective: to compare results of ultrasound examination (US) of the wrist joints (WJ) and small joints of hands with the clinical signs in patients with early rheumatoid arthritis (eRA) and hand osteoarthritis (OAH).

Patients and methods. The study included 42 patients with eRA (group 1) and 38 patients with OAH (group 2). The average age of patients with eRA was 48.60 ± 14.86 years, the duration of clinical manifestations was 7.45 ± 1.77 months, of patients with OAH — 54.97 ± 12.45 years and 8.26 ± 1.83 months, respectively. The ratio of men and women in both groups was approximately the same, the majority were women. All patients with eRA had clinical and instrumentally confirmed signs of OA: I, II, and III radiological stages of OA according to Kellgren–Lawrence were detected in 10 (23.80%), 23 (54.76%) and 9 (21.43%) patients respectively. In erosive OA II and III X-ray stage was diagnosed in 16 (42.10%) and 22 (57.90%) patients, respectively. All patients underwent ultrasound of the joints, as well as a general clinical examination, which included an assessment of the number of painful joints, the number of swollen joints, and a general assessment of pain intensity using a visual analogue scale (100 mm). RA activity was determined using the DAS28 index. We also studied laboratory parameters — the levels of CRP, rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide in blood serum.

Results and discussion. Comparison of the two groups of patients showed that ultrasound in B-mode and power Doppler mode with eRA and OAH showed more pronounced inflammatory and destructive changes in the wrist joints and small joints of the hands, with the exception of the

distal interphalangeal joints (DIPJ). In addition, only in patients of the 1st group there was a close correlation between the enhancement of the Doppler signal and levels of inflammatory markers.

Conclusion. eRA compared with OAH is characterized by more pronounced ultrasound signs of inflammatory and destructive changes in the wrist joints and small joints of the hands, with the exception of DIPJ.

Key words: early rheumatoid arthritis; osteoarthritis; ultrasound; semi-quantitative scale.

Contact: Irina Alekseevna Krivotulova; irinka-1992@mail.ru

For reference: Krivotulova IA, Chernysheva TV, Korochina KV. Capabilities of ultrasonography in the diagnosis of early rheumatoid arthritis and hand osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):35–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-35-42

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — широкодоступный метод визуализации, удовлетворяющий современным требованиям к диагностике воспалительных изменений в суставах (их раннее выявление, оценка динамики и эффективности терапии, прогнозирование исходов) [1–3]. В 2005 г. рабочей группой OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials)/EULAR (European League Against Rheumatism) были опубликованы первые определения патологических изменений, наблюдаемых при УЗИ у пациентов с воспалительным артритом [4]. В клинической практике сохраняет актуальность проблема дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кистей, сопровождающихся эрозивными изменениями в суставах, таких как ревматоидный артрит (РА) и эрозивный остеоартрит (ОА) [1, 5]. Одним из наиболее распространенных фенотипов ОА является ОА кистей (ОАК), при котором выделяют эрозивный вариант [5]. Клинические проявления ОАК, особенно в начале заболевания, напоминают таковые при раннем РА (рРА), что нередко становится причиной диагностических ошибок [5]. Главный признак, позволяющий различать эти заболевания, — особенности вовлечения определенных групп суставов. В соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology)/EULAR 2010 г. при РА наблюдаются симметричный артрит и эрозивные изменения лучезапястных суставов (ЛЗС), II–V пястно-фаланговых суставов (ПФС) и проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) [6]. Согласно рекомендациям EULAR 2008 г. для ОАК типично поражение II–V ПМФС и дистальных межфаланговых суставов (ДМФС), I запястно-пястных и межфаланговых суставов, а также I ПФС [7]. При этом УЗИ опорно-двигательного аппарата является наиболее широко применяемым методом визуализации, позволяющим выявлять не только костно-хрящевые дефекты в суставе, но и воспалительные изменения (ВИ) в виде синовита и тендинита [8] на ранней стадии заболевания даже при незначительно выраженной клинической симптоматике или ее отсутствии [9–10]. Хотя УЗИ уступает магнитно-резонансной томографии в детализации воспалительных изменений суставов, в ряде исследований была обнаружена тесная связь между результатами этих методов в выявлении синовита, костных эрозий и остеофитов [10–13].

Таким образом, УЗИ — не только доступный, но и высокоэффективный метод, который может использоваться для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний суставов кистей.

Цель исследования — сравнение результатов УЗИ ЛЗС и мелких суставов кистей с клинической картиной у больных рРА и ОАК.

Пациенты и методы. Проведены клинико-лабораторное обследование и УЗИ 42 пациентов, удовлетворявших классификационным критериям рРА (ACR/EULAR, 2010) [6]

(1-я группа) и 38 больных с достоверным диагнозом ОАК, согласно рекомендациям EULAR 2008 г. [7] (2-я группа), проходивших обследование в ООО Медицинский центр «Консилиум» Оренбурга. Средний возраст больных рРА составил $48,60 \pm 14,86$ года, продолжительность клинических проявлений — $7,45 \pm 1,77$ мес, больных ОАК — $54,97 \pm 12,45$ года и $8,26 \pm 1,83$ мес соответственно. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было примерно одинаковым с выраженным преобладанием лиц женского пола: в 1-й группе — 1:41, а во 2-й группе — 2:36. У всех пациентов с рРА имелись клинические и инструментально подтвержденные признаки ОА. В этой группе I, II и III рентгенологическая стадия ОА по классификации Kellgren–Lawrence [6] имела у 10 (23,80%), 23 (54,76%) и 9 (21,43%) пациентов соответственно. Во 2-й группе II и III рентгенологическая стадия обнаружена у 16 (42,10%) и 22 (57,90%) больных соответственно.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; продолжительность симптомов заболевания в виде болезненности и отека суставов менее 1 года.

Критерии исключения: травмы и операции на кистях рук в течение последних 6 мес, наличие другого установленного ревматического заболевания (РЗ).

Исследование было одобрено местным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Пациентам обеих групп было проведено общеклиническое обследование, включавшее оценку числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС), общую оценку интенсивности боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм) [6]. Активность РА определяли с помощью индекса DAS28 [6].

При лабораторном обследовании изучали в сыворотке крови уровни СРБ, ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Всем пациентам проведено УЗИ 30 суставов (ЛЗС, I–V ПФС, II–V ПМФС, II–V ДМФС и I межфалангового сустава с ладонной и дорсальной сторон обеих кистей) на аппарате Hitachi Aloka ProSound F37 мультимодальным линейным датчиком с частотой 7–14 МГц и использованием энергетического доплера (ЭД). Оценивали наличие синовита и костно-хрящевых изменений в виде эрозий и остеофитов, ширину суставной щели ЛЗС, толщину его синовиальной оболочки и васкуляризацию (наличия сосудистого сигнала) синовии, а также состояние периапартулярных тканей для обнаружения тендинита и теносиновита на тыльной (сухожилие локтевого разгибателя запястья, сухожилие разгибателя мизинца, сухожилие разгибателя пальцев, сухожилие длинного лучевого разгибателя запястья) и ладонной (сухожилие локтевого сгибателя запястья, сухожилие длинного сгибателя большого пальца, сухожилие глубокого сгибателя

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1. Clinical and laboratory parameters in patients of group 1 and group 2

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=38)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	1 (2,38) 41 (97,62)	2 (5,26) 36 (94,74)	H/з H/з
Возраст, годы, M±δ	48,60±14,86	54,97±12,45	0,04
Длительность заболевания, мес, M±δ	7,45±1,77	8,26±1,83	0,04
Утренняя скованность, мин, M±δ	100,83±57,39	35,92±16,80	<0,0001
ЧПС (30 суставов кистей), M±δ	3,69±2,31	2,53±2,15	0,02
ЧБС (30 суставов кистей), M±δ	9,42±4,19	5,89±2,59	<0,0001
СОЭ, мм/ч, M±δ	27,36±14,70	17,45±8,15	0,0004
СРБ, мг/л, M±δ	12,17±10,01	4,73±3,87	<0,0001
Серопозитивность по РФ, n (%)	18 (42,86)	0 (0)	<0,0001
Серопозитивность по АЦПП, n (%)	23 (54,76)	0 (0)	<0,0001
Индекс DAS28-СРБ, M±δ	4,84±0,89	—	—
Боль, ВАШ мм, M±δ	63,67±14,26	43,66±10,98	<0,0001

Примечание. H/з — незначимо.

пальцев) поверхностях кисти [14]. Таким образом, при рРА было обследовано 1260 суставов, а при ОАК — 1140.

УЗИ-признаки выпота в полость сустава, утолщения синовиальной оболочки и ее гиперваскуляризации, костных эрозий и теносиновита оценивали по критериям OMERACT [4]. Выраженность воспалительных и деструктивных изменений в суставах определяли с помощью полуколичественной оценочной шкалы в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие изменений, а 3 — их максимальная выраженность [4, 15].

Выпот внутри сустава оценивали по следующим параметрам: 0 — отсутствие выпота; 1 — минимальное количество выпота; 2 — умеренное количество выпота без растяжения суставной капсулы; 3 — выраженное количество выпота с растяжением капсулы.

Для описания УЗИ-признаков гипертрофии синовии использовали градацию от 0 до 3, где 0 — отсутствие утолщения синови; 1 — минимальное ее утолщение, не переходящее за условную линию, проведенную через поверхности костей, образующих сустав; 2 — умеренное утолщение синови, распространяющееся за условную линию, соединяющую костные поверхности, но не достигающее диафиза; 3 — выраженная гипертрофия синови с распространением до диафизов [4, 15].

Под термином «синовит» понимали наличие УЗИ-признаков суставного выпота и гипертрофии синовиальной оболочки.

Теносиновит оценивали по шкале от 0 до 3, где 0 — отсутствие синовиального утолщения/выпота; 1 — минимальное утолщение/выпот; 2 — умеренное утолщение/выпот; 3 — максимальное утолщение/выпот, определяемый в двух проекциях [16].

За УЗИ-признаки эрозий принимали дефекты костных поверхностей: 0 — правильная поверхность кости; 1 — неровность костной поверхности без формирования дефекта;

2 — костный дефект, определяемый в двух проекциях; 3 — костный дефект с выраженной деструкцией, наблюдаемый в двух проекциях [4, 15].

Остеофиты — краевые костные разрастания — визуализировались в виде утолщенных гиперэхогенных структур. Оценка проводилась по шкале от 0 до 1 балла (0 — остеофиты есть, 1 — остеофитов нет) [10].

Энергетическое картирование использовалось для регистрации кровотока в воспаленной синови, отображаемого оранжевым цветом на экране: 0 — кровоток отсутствует; 1 — единичные сигналы; 2 — сливающиеся сосудистые сигналы, занимающие меньше половины площади синови; 3 — сливающиеся сосудистые сигналы, занимающие больше половины площади синови [4, 15].

Признаками воспаления в суставе считали: количество баллов хотя бы по одному структурному показателю (выпот в полость сустава, утолщение синовиальной оболочки) >1, а мощность доплеровского сигнала >0 [15, 16].

На момент включения в исследование 14 (33,33%) пациентов 1-й группы принимали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), включая метотрексат в комбинации с фолиевой кислотой, гидроксихлорохин, лефлуномид; 5 (11,9%) — пероральные глюкокортикоиды (ГК); 8 (19%) — комбинацию сБПВП + ГК. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) использовали 7 (16,67%) больных рРА и 5 (13,16%) больных ОАК.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0. Качественные показатели приведены как абсолютное количество и процент от общего числа. Для оценки значимости различий показателей использовался U-критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей переменных вычисляли коэффициент парной корреляции Спирмена. Значения считали значимыми при $p \leq 0,05$. Для определения степени согласованности результатов двух методов исследования использовали коэф-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная оценка клинических симптомов артрита и УЗИ-признаков воспаления в В-режиме в ЛЗС и мелких суставах кистей у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Table 2. Comparative assessment of clinical symptoms of arthritis and ultrasound signs of inflammation in B-mode in wrist joints and small joints of hands in patients of group 1 and group 2, n (%)

УЗИ-признаки	1-я группа (n=1260)				2-я группа (n=1140)			
	ЧБС и ЧПС	ЧБС	ЧПС	клинические проявления отсутствие	ЧБС и ЧПС	ЧБС	ЧПС	отсутствие
Синовит и теносиновит	69/5,50**	7/0,60	2/0,20	9/0,70	26/2,30**	2/0,20	4/0,40	2/0,20
Только синовит	105/8,33**	38/3**	64/5**	109/8,70*	48/4,20**	8/1**	22/2**	67/5,90*
Только теносиновит	81/6,40**	122/9,70**	18/1,40	20/1,60	33/2,90**	57/5**	9/0,80	31/2,70
Отсутствие	4/0,30	38/3	3/0,20	571/45,30**	3/0,30	32/2,80	2/0,20	794/ 9,60**

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – $p \leq 0,01$; ** – $p \leq 0,0001$.

фициент Коэна (κ), значение которого $<0,20$ отражает плохое, $0,21-0,40$ – посредственное, $0,41-0,60$ – умеренное, $0,61-0,80$ – хорошее и $>0,81$ – отличное согласие [17].

Результаты. Данные клинико-лабораторного обследования пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов 1-й группы показатели ЧПС и ЧБС ($p=0,02$), а также СОЭ и СРБ ($p<0,0001$) были статистически значимо выше, чем у больных 2-й группы (см. табл. 1). У больных 1-й группы интенсивность боли по ВАШ и длительность утренней скованности значимо ($p<0,0001$) превосходили таковые во 2-й группе. В то же время пациенты с ОАК были старше и имели большую длительность заболевания ($p=0,04$).

В табл. 2 представлена сравнительная оценка результатов физикального осмотра (ФО) и УЗИ суставов у пациентов двух групп.

По данным УЗИ в В-режиме ВИ в виде синовита и теносиновита были выявлены в 644 (51,11%) суставах в 1-й группе и в 309 (27,10%) суставах во 2-й, в то время как клинические проявления артрита (припухлость и/или болезненность суставов) обнаружены соответственно в 551 (43,73%) и 246 (21,58%) суставах (см. табл. 2). УЗИ-признаки воспаления в 10,95% случаев при рРА и в 8,77% случаев при ОАК не установлены при клиническом осмотре (см. табл. 2). Вместе с тем выявленные при клиническом обследовании изменения в 45 (3,57%) и 37 (3,25%) суставах у больных рРА и ОАК соответственно не подтвердились при УЗИ (см. табл. 2).

Таблица 4. Сравнительная оценка клинических симптомов артрита и признаков гиперваскуляризации синовиальной оболочки ЛЗС и мелких суставов кистей по данным ЭД у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Table 4. Comparative assessment of clinical symptoms of arthritis and signs of hypervascularization of the synovial membrane of wrist joints and small joints of hands according to power Doppler mode evidence in patients of group 1 and group 2, n (%)

УЗИ-признаки	1-я группа (n=1260)				2-я группа (n=1140)			
	ЧБС и ЧПС	ЧБС	ЧПС	клинические проявления отсутствие	ЧБС и ЧПС	ЧБС	ЧПС	отсутствие
Наличие сигнала	96/7,60**	64/5**	48/3,80**	57/4,50**	28/2,50**	9/0,80**	12/1**	9/0,80**
Отсутствие сигнала	163/12,90**	141/11,20*	38/3	653/51,80**	82/7,20**	90/7,90*	25/2,20	885/ 77,60**

Таблица 3. Соответствие клинических симптомов данным УЗИ в В-режиме при обследовании ЛЗС и мелких суставов кистей у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Table 3. Correspondence of clinical symptoms to B-mode ultrasound evidence of wrist joints and small joints of hands in patients of group 1 and group 2, n (%)

Показатель	1-я группа (n=1260)	2-я группа (n=1140)
		число суставов
ФО+/УЗИ+	506/40,16*	209/18,33*
ФО+/УЗИ-	45/3,57	37/3,25
ФО-/УЗИ+	138/10,95	100/8,77
ФО-/УЗИ-	571/45,32*	794/69,65*
Соответствие результатов	1077/85,48	1003/87,98
Коэффициент Коэна (κ)	0,71	0,68

Примечание. * – $p \leq 0,0001$.

При сравнении данных клинического осмотра и УЗИ согласованность результатов была отмечена в 85,48% ($\kappa=0,71$) и 87,98% ($\kappa=0,68$) случаев при рРА и ОАК соответственно (табл. 3).

Сравнительная оценка результатов УЗИ в режиме ЭД и клинических симптомов артрита представлена в табл. 4. Усиление ЭД было выявлено в 265 (21%) и 58 (5%) суставах при рРА и ОАК соответственно, при этом в 16,50 и 4,30% суставов соответственно отмечались припухлость и/или болезненность. Признаки воспаления по данным ЭД отсутствовали в 995 (78,97%) суставах в 1-й группе и 1082 (94,91%) во 2-й, в то же время при ФО они обнаружены в 34,37 и 18,20% случаев соответственно.

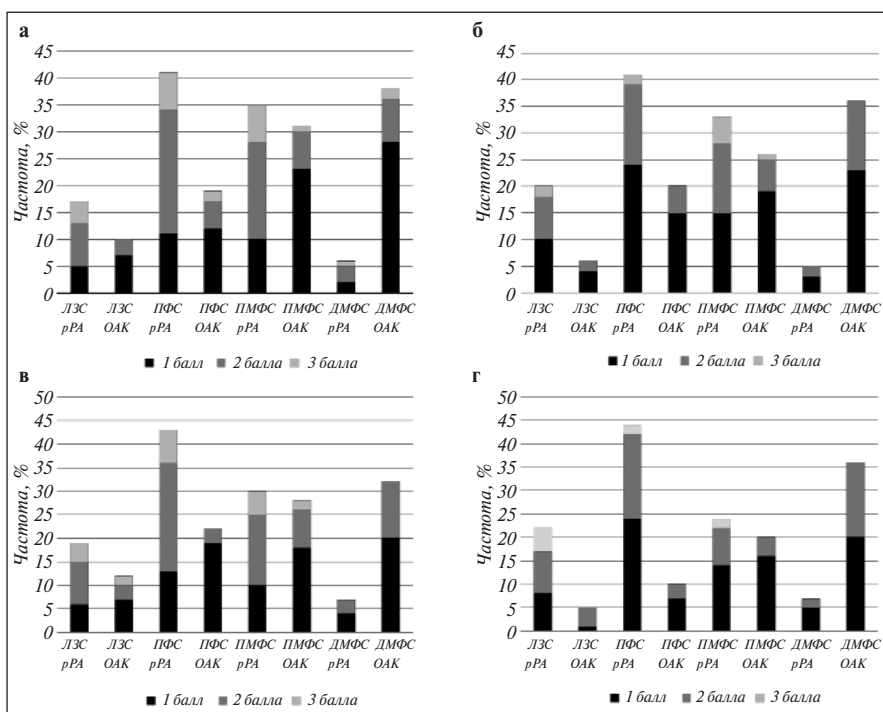
Согласованность результатов клинического осмотра и УЗИ в режиме ЭД составила 68,33% ($\kappa=0,32$) и 81,93% ($\kappa=0,26$) при рРА и ОАК соответственно (табл. 5).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Соответствие клинических симптомов данным УЗИ в режиме ЭД при обследовании ЛЗС и мелких суставов кистей у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)
Table 5. Correspondence of clinical symptoms and power Doppler mode ultrasound evidence in wrist joints and small joints of hands in patients of group 1 and group 2, n (%)

Показатель	1-я группа (n=1260)	2-я группа (n=1140)
	число суставов	
ФО+/УЗИ+	208/16,50*	49/4,30*
ФО+/УЗИ-	342/27,14*	197/17,28*
ФО-/УЗИ+	57/4,52*	9/0,80*
ФО-/УЗИ-	653/51,83*	885/77,63*
Соответствие результатов	861/68,33*	934/81,93*
Коэффициент Коэна (κ)	0,32	0,26

Примечание. * – $p < 0,0001$.



Сравнительная характеристика результатов УЗИ ЛЗС и мелких суставов кистей с учетом локализации и выраженности синовита в В-режиме (а) и режиме ЭД (б), теносиновита (в) и эрозий (г) у пациентов 1-й и 2-й групп

Comparative characteristics of the results of ultrasound of wrist joints and small joints of hands considering the localization and severity of synovitis in B-mode (a) and power Doppler mode (b), tenosynovitis (c) and erosions (d) in patients of group 1 and group 2

При сравнении двух групп пациентов было выявлено, что у больных рРА количество суставов с клиническими и ультразвуковыми (В-режим и ЭД) признаками воспаления было статистически значимо больше ($p < 0,0001$), чем у больных ОАК (см. табл. 2). Кроме того, у пациентов 1-й группы значимо чаще ($p < 0,01$) обнаруживались УЗИ-признаки синовита (см. табл. 2) и наличие сосудистого сигнала в воспаленной синовиоиде ($p < 0,0001$; см. табл. 4).

Сравнение двух групп пациентов показало, что при рРА, в отличие от ОАК, по данным УЗИ в обоих режимах отмечались более выраженные воспалительные и деструктивные из-

менения в ЛЗС, ПФС и ПМФС, за исключением ДМФС (см. рисунок, а–г).

Было установлено, что при УЗИ у пациентов 1-й группы значимо чаще диагностировался синовит ЛЗС с утолщением синовиальной оболочки ($p = 0,02$) и усилением кровотока ($p = 0,0034$). Симметричный синовит ПФС с усилением кровотока ($p < 0,0001$), синовит ПМФС ($p = 0,01$), теносиновит ЛЗС ($p = 0,0025$) и ПФС ($p = 0,0002$), а также симметричные эрозивные изменения в ЛЗС ($p = 0,004$) и ПФС ($p < 0,0001$) статистически значимо чаще обнаруживались при рРА, чем при ОАК (см. рисунок, а–г).

У пациентов 2-й группы, в отличие от больных 1-й группы, значимо чаще выявлялись синовит и теносиновит ДМФС ($p < 0,0001$ в обоих случаях) в сочетании с эрозивными изменениями ($p < 0,0001$) и остеофитами ($p = 0,002$) суставных поверхностей (см. рисунок, а–г).

Как показала сравнительная оценка результатов УЗИ ЛЗС и мелких суставов кистей у больных двух групп с учетом выраженности воспалительных и деструктивных изменений, согласно полуколичественной классификационной шкале, выраженность синовита и теносиновита в В-режиме в 1-й группе составила ≥ 2 балла в 51,86% ($p < 0,0001$) и 49,84% ($p < 0,0001$) случаев соответственно. У больных 2-й группы выраженность синовита и теносиновита, оцененная в ≥ 1 балл, выявлена в 125 (69,83%; $p < 0,0001$) и в 112 (64%; $p < 0,0001$) суставах соответственно. Максимально выраженные проявления (3 балла) синовита и теносиновита чаще определялись у больных рРА: в 17,87% ($p < 0,0001$) и 15,84% ($p = 0,0001$) случаев соответственно.

Корреляционный анализ выявил связь ($r = 0,38$) между синовитом ЛЗС и усилением кровотока в местах воспаления у больных 1-й группы. Кроме того, при рРА была отмечена сильная

связь между эрозиями ЛЗС и утолщением синовиальной оболочки ($r = 0,57$, $p = 0,01$). При рРА значимо чаще, чем при ОАК, встречалось сочетание синовита и теносиновита ЛЗС и ПФС ($r = 0,53$, $p = 0,03$ и $r = 0,63$, $p = 0,01$ соответственно), и только у пациентов с рРА теносиновит ЛЗС сопровождался усилением кровотока в синовиальной оболочке ($r = 0,47$, $p = 0,04$). В 1-й группе также отмечена связь между синовитом и эрозивными изменениями в ПФС и ПМФС ($r = 0,59$ и $r = 0,40$ соответственно; $p = 0,01$) по данным УЗИ.

У пациентов с эрозивным ОА определена значительная связь между синовитом и теносиновитом ДМФС ($r = 0,52$, $p = 0,01$). Отмечена также взаимосвязь синовита с эрозиями

ДМФС ($r=0,49$, $p=0,01$) и эрозиями и остеофитами ДМФС ($r=0,72$, $p=0,0001$).

При определении связи между результатами УЗИ и клинико-лабораторными данными было показано, что с возрастом у пациентов обеих групп развивались более выраженные изменения костной ткани ($r=0,63$; $r=0,58$) и гиалинового хряща ($r=0,50$; $r=0,48$), что подтверждается положительной корреляцией между возрастом и стадией ОА ($r=0,77$; $r=0,63$). У пациентов с рРА также прослеживалась связь между УЗИ-признаками синовита при исследовании в В- и ЭД-режимах и ЧПС ($r=0,40$ и $r=0,52$ соответственно; $p=0,02$), между усилением мощности доплеровского сигнала и уровнями СРБ и АЦЦП ($r=0,72$, $p=0,0006$ и $r=0,52$, $p=0,02$ соответственно), а также более высокими показателями индекса DAS28-СРБ ($r=0,50$, $p=0,02$).

Обсуждение. Многочисленные оригинальные исследования подтверждают необходимость использования УЗИ для диагностики и мониторинга различных РЗ, что связано с применением высокочастотных датчиков, обеспечивающих более высокое качество изображения при исследованиях суставов кистей [2, 4, 15]. Широкая доступность УЗИ обуславливает большой интерес ревматологов к применению этого метода для дифференциальной диагностики заболеваний суставов кистей, однако отсутствие общепринятых стандартов обследования и единой шкалы оценки ограничивает его использование. В настоящей работе для сравнения результатов УЗИ у пациентов с рРА и ОАК мы применили полуколичественную шкалу оценки суставного выпота, гипертрофии синовиальной оболочки, теносиновита, костных эрозий и мощности доплеровского сигнала в ЛЗС и мелких суставах кистей [15].

Ряд исследователей отмечает расхождение результатов клинической и УЗИ-оценок воспалительных изменений в суставах [8, 12, 15, 18]. Это подтверждено и в нашей работе: УЗИ выявило большее число суставов с признаками воспаления по сравнению с ФО как при рРА, так и при ОАК ($p=0,0004$ и $p=0,0001$ соответственно).

В ревматологии понятия «субклинический синовит» и «субклинический теносиновит» появились с развитием методов визуализации [19–20]. Выявление УЗИ-признаков воспаления в суставах при отсутствии клинических проявлений представляет огромный интерес, поскольку длительно сохраняющееся воспаление, в том числе субклиническое, способствует прогрессированию деструкции суставов, особенно при РА [21]. Проведенный нами корреляционный анализ подтвердил связь эрозий с наличием синовита и при рРА ($r=0,59$ и $r=0,40$; $p=0,01$), и при ОАК ($r=0,49$, $p=0,01$).

Доля ложноотрицательных результатов была незначительной и составила 3,57% в 1-й группе и 3,25% во 2-й. Для клинической оценки заболевания мы использовали такие показатели, как ЧБС и ЧПС. Несоответствие клинических и УЗИ-данных, вероятно, связано с тем, что оценка болезненности суставов является субъективным показателем, который зависит непосредственно от восприятия боли пациентом [22], а припухлость сустава, определяемая врачом, может быть связана не только с синовитом или теносиновитом, но и с невоспалительными изменениями, например разрастанием жировой ткани, подкожным отеком или остеофитами [11, 18], что может привести как к гипо-, так и гипердиагностике данных проявлений.

М. Szkudlarek и соавт. [15, 23] отметили, что усиление кровотока при доплерографии нечасто обнаруживается в мелких суставах кистей при наличии суставного выпота и гипертрофии синовиальной оболочки. В нашем исследовании усиление кровотока при доплерографии было выявлено в 265 (21%) и 58 (5%) суставах с признаками воспаления в В-режиме при рРА и ОАК соответственно.

Тем не менее нами отмечена хорошая согласованность между УЗИ-признаками воспаления (синовит и теносиновит), определенными в серой шкале, и данными ФО (ЧПС и ЧБС) при обоих заболеваниях ($\kappa=0,71$ — для рРА и $\kappa=0,68$ — для ОАК), что свидетельствует о важной роли УЗИ в диагностике РЗ. Кроме того, в последних рекомендациях по диагностике и лечению РА УЗИ предлагается использовать не только в качестве маркера субклинического воспаления в суставах, но и для обоснования эскалации терапии [6].

При уточнении локализации воспалительного процесса было установлено, что у больных рРА по сравнению с больными ОАК по данным УЗИ в В- и ЭД-режимах отмечались более выраженные изменения в ЛЗС и мелких суставах кистей, за исключением ДМФС. Хотя в ранее проведенных работах [1, 18] установлено, что воспалительный процесс в ПМФС чаще обусловлен ОАК, мы не наблюдали значимых различий в частоте поражения этих суставов при обоих заболеваниях.

Сравнение результатов УЗИ ЛЗС и мелких суставов кистей у больных рРА и ОАК в нашей работе показало, что с учетом активности воспалительных изменений, согласно полуколичественной шкале, при рРА определялись более выраженные УЗИ-проявления воспаления, чем при ОАК, что соответствует результатам исследований А.М. Glimm и соавт. [1], X. Sun и соавт. [18], И.Б. Беляевой и соавт. [8].

В ряде исследований подтверждено, что УЗИ по чувствительности и специфичности обнаружения воспаления суставов превосходит ФО [8, 11–12, 18]. Однако необходимо уточнить соответствие между УЗИ- и клинико-лабораторными показателями воспаления.

Большинство исследователей отмечали связь между УЗИ-признаками синовита и теносиновита и ЧПС при исследовании В-режима и режима ЭД [18, 24–26] у больных РА, что согласуется с нашими данными. Полученный результат можно объяснить тем, что стойкий хронический синовит у пациентов с РА и ОАК, проявляющийся припухлостью сустава, может не сопровождаться болью [8, 27].

При определении соотношения между УЗИ- и лабораторными данными нами были выявлены тесные корреляции между усилением мощности доплеровского сигнала и уровнями СРБ и АЦЦП ($p=0,0006$; $p=0,02$) и соответственно более высокими значениями индекса DAS28-СРБ ($p=0,02$) у пациентов 1-й группы, что совпадает с данными отечественных [2, 28] и зарубежных [12, 25, 26] авторов, в соответствии с которыми режим ЭД лучше, чем В-режим, отражает активность заболевания.

Мы не обнаружили значимых корреляций между УЗИ- и клинико-лабораторными данными при ОАК.

Ряд исследователей отмечает, что НПВП и ГК уменьшают проявления воспаления в суставах, выявляемые как при ФО, так и при УЗИ [29–31]. В нашем исследовании зависимости между приемом противовоспалительных препаратов и УЗИ-признаками воспаления не отмечено, что, ве-

роятно, объясняется незначительной долей пациентов с рРА и ОАК, получавших ГК и НПВП.

Таким образом, УЗИ представляется перспективным методом ранней и дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний суставов, который может использоваться в повседневной практике ревматолога.

Заключение. При дифференциальной диагностике рРА и ОАК с использованием УЗИ необходимо учитывать,

что для рРА характерны более выраженные воспалительные изменения в ЛЗС и ПФС, представленные синовитом с утолщением синовиальной оболочки и усилением кровотока в ней, в сочетании с явлениями теносиновита и эрозивными изменениями, тогда как ОАК в большей степени характеризуется синовитом и теносиновитом ДМФС, а также сочетанием эрозивных изменений в этих суставах с остеофитами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26.
- Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92. [Aleksieva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018;56(1):82-92. (In Russ.)].
- Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158. Epub 2013 Mar 21.
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005 Dec;32(12):2485-7.
- Балабанова РМ, Смирнов АВ, Кудинский ДМ и др. Остеоартрит суставов кистей: диагностика, патогенез, лечение. Современная ревматология. 2018;12(1):73-7. [Balabanova RM, Smirnov AV, Kudinsky DM, et al. Hand osteoarthritis: diagnosis, pathogenesis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):73-7. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-73-77
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskije rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772. Epub 2008 Feb 4.
- Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Автушенко ЮБ и др. Факторы риска развития эрозивного процесса при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2006;(4):21-7. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Avtushenko SE, et al. Risk factors of the development of erosive process in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2006;(4):21-7. (In Russ.)].
- Kortekaas M C, Kwok WY, Reijnierse M, et al. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1367-69. doi: 10.1136/ard.2009.124875.
- Балуева ОБ, Сарапулова АВ, Теплякова О.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике остеоартроза суставов кистей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014;(4):50-60. [Balueva OB, Sarapulova AV, Teplyakova OV. Ultrasound in Diagnosis of Hand Osteoarthritis. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2014;(4):50-60. (In Russ.)].
- Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):733-43. doi: 10.1002/art.20939.
- Xu H, Zhang Y, Zhang H, et al. Comparison of the clinical effectiveness of US grading scoring system vs MRI in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA). *J Orthop Surg Res.* 2017 Oct 17;12(1):152. doi: 10.1186/s13018-017-0653-5.
- Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, et al. Bilateral evaluation of the hand and wrist in untreated early inflammatory arthritis: a comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2013 Aug;40(8):1282-92. doi: 10.3899/jrheum.120713. Epub 2013 Jun 1.
- Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul;60(7):641-9. doi: 10.1136/ard.60.7.641.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):955-62. doi: 10.1002/art.10877.
- Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1328-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202092. Epub 2012 Sep 14.
- Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med.* 2005 May;37(5):360-3.
- Sun X, Deng X, Xie W, et al. The agreement between ultrasound-determined joint inflammation and clinical signs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 17;21(1):100. doi: 10.1186/s13075-019-1892-0.
- Sudol-Szopinska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrason.* 2017 Mar;17(68):5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001. Epub 2017 Mar 31.
- Hernandez Diaz C, Robles-San Roman M, Vargas A, et al. SAT0180 Subclinical inflammation in rheumatoid arthritis (RA) in clinical remission, lack of association between cytokines level and ultrasound-defined synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
- Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, et al. Neurobiologic features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jul;70(7):1000-07. doi: 10.1002/art.40451. Epub 2018 May 11.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, et al. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2018-23. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2018::AID-ART350>3.0.CO;2-C.
- Ceponis A, Onishi M, Bluestein HG, et al. Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(2):236-44.
- Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power

- Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):375-81. doi: 10.1136/ard.2004.023929.
26. Geng Y, Han J, Deng X, et al. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2014 Aug;33(8):1061-6. doi: 10.1007/s10067-014-2634-y. Epub 2014 Apr 29.
27. Ogishima H, Tsuboi H, Umeda N, et al. Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):60-8. doi: 10.3109/14397595.2013.854050.
28. Осибянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Значение ультразвуковых индексов для оценки активности ревматоидного артрита и эффективности терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):383-6. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Value of ultrasound indices for the assessment of rheumatoid arthritis activity and tocilizumab therapy efficiency. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(4):383-6. (In Russ.)].
29. Zayat AS, Conaghan PG, Sharif M, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have a significant effect on detection and grading of ultrasound-detected synovitis in patients with rheumatoid arthritis? Results from a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200017. Epub 2011 Jul 28.
30. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 14;14(3):R112. doi: 10.1186/ar3838.
31. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13(2):9–21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.09.2020/30.11.2020/10.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кривотулова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>

Чернышева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>

Короцина К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2110-1428>

Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли

Филатова Е.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — изучение вклада нейрогенных механизмов в патогенез хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом (РА), остеоартритом коленных суставов (ОАК) и анкилозирующим спондилитом (АС), а также оценка эффективности антиконвульсанта в составе комплексной терапии РА и ОАК.

Пациенты и методы. В исследование включено 518 пациентов, из которых РА имелся у 208 (40,2%), ОАК — у 160 (30,9%) и АС — у 150 (28,9%). Всем пациентам проведены: ревматологическое и неврологическое обследование для определения состояния сомато-сенсорной системы; диагностика дескрипторов боли, характерных для невропатической и ноципластической боли, с помощью опросников DN4 и Pain DETECT; оценка интенсивности боли в покое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); алгометрия для выявления вторичной гипералгезии, а также оценка функциональных, аффективных нарушений и качества жизни. Кроме того, изучена эффективность антиконвульсанта в составе комплексной терапии РА и ОАК.

Результаты и обсуждение. При РА признаки невропатической боли выявлены у 49,5% пациентов. Статистически значимо чаще это были лица более старшей возрастной категории, длительно болеющие, в основном с поздней рентгенологической стадией, высоким уровнем тревоги и депрессии. Активность заболевания и СОЭ не влияли на выраженность невропатического компонента боли. При ОАК в 37,5% случаев наблюдались признаки ноципластической боли. У больных данной группы статистически значимо чаще отмечались более выраженная боль по ВАШ, худшее функциональное состояние и качество жизни, а также высокий уровень тревоги. При АС ноципластическая боль имела у 12,7% пациентов. Ее наличие не зависело от возраста и длительности заболевания. При ноципластической боли установлены более высокие активность заболевания, а также выраженность боли и уровень депрессии и более низкие функциональные возможности. Показана эффективность антиконвульсанта в комплексной терапии хронической суставной боли при РА и ОАК, что подтверждает роль центральной сенситизации в патогенезе болевого синдрома при данных заболеваниях.

Заключение. Хроническая боль при РА, ОАК и АС у ряда пациентов носит смешанный характер с участием как воспалительных, так и нейрогенных механизмов (невропатических и ноципластических). В связи с этим необходимо обследовать пациентов для выявления невропатического компонента боли, что позволит улучшить ее контроль и обеспечить комплексный подход к терапии. У пациентов с РА и ОАК, имеющих смешанный характер боли, показана эффективность комплексного лечения, включающего препарат центрального действия из группы антиконвульсантов, по сравнению со стандартной противовоспалительной терапией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеоартрит коленных суставов; анкилозирующий спондилит; центральная сенситизация; невропатическая боль.

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова; Es-filatova@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Ли́ла АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49

Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain

Filatova E.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to study the contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis (RA), knee osteoarthritis (OAr) and ankylosing spondylitis (AS). To evaluate the effectiveness of an anticonvulsants in complex therapy of RA and OAr.

Patients and methods. The study included 518 patients, 208 (40.2%) had definite RA, 160 (30.9%) had OAr and 150 (28.9%) had AS. All patients were rheumatologically and neurologically examined to determine the state of the somatosensory system; DN4 and Pain DETECT questionnaires were used to diagnose pain descriptors characteristic of neuropathic and nociceptive pain; visual analogue scale (VAS) was used for pain intensity at rest assessment; algometry — for detecting secondary hyperalgesia. Functional, affective disorders and quality of life were assessed as well. Moreover, efficacy of the anticonvulsant in the complex therapy of RA and OAr was evaluated.

Results and discussion. 49.5% of RA patients had neuropathic pain. It has been statistically significantly shown that older patients with a long

history of the disease, advanced X-ray stage and high level of anxiety and depression experience neuropathic pain more frequently. Disease activity and ESR level did not affect the severity of the neuropathic component of pain. In 37.5% of OAK cases, signs of nociplastic pain were observed. Patients in this group were in pain according to VAS, worse functional state and quality of life, as well as a higher level of anxiety, the differences were statistically significant. 12.7% of AS patients had nociplastic pain. There was no association with the age and duration of the disease. Higher levels of disease activity, pain and depression and worse functional abilities were observed when nociplastic pain was present. The effectiveness of anticonvulsant is demonstrated in the complex therapy of chronic articular pain in RA and OAK, which confirms the role of central sensitization in the pathogenesis of pain in these diseases.

Conclusion. Chronic pain in RA, OAK and AS patients in some cases has mixed nature, both inflammatory and neurogenic mechanisms (neuropathic and nociplastic) are involved. It is necessary to examine patients to identify the neuropathic component of pain, which will improve pain control and ensure a holistic approach to therapy. In patients with RA and OAK, having a mixed nature of pain, complex treatment, containing a central action drug from a group of anticonvulsants, is more effective compared with standard anti-inflammatory therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; knee osteoarthritis; ankylosing spondylitis; central sensitization; neuropathic pain.

Contact: Ekaterina Sergeevna Filatova; Es-filatova@mail.ru

For reference: Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49

Хронический болевой синдром — одно из ведущих клинических проявлений и критерий тяжести наиболее распространенных ревматических заболеваний (РЗ), таких как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит и др. [1]. При этом боль часто рассматривается в качестве индикатора активности заболевания, но она далеко не всегда коррелирует со степенью выраженности иммуновоспалительного процесса и функциональных нарушений [2, 3].

Одним из приоритетных направлений ревматологии является совершенствование патогенетической и симптоматической терапии, направленной на снижение интенсивности боли, вместе с тем от 27 до 60% пациентов с болью в суставах не удовлетворены эффективностью лечения [4].

Согласно данным литературы, у трети пациентов с РА, достигших лабораторной ремиссии, сохранялся выраженный болевой синдром [5–7]. При ОА 40% пациентов с рентгенологическими изменениями в суставах и околосуставных мягких тканях не испытывают боли или она минимальна, тогда как у других отмечается боль при отсутствии видимых структурных изменений в суставах [8, 9].

Эндопротезирование сустава является одним из радикальных методов лечения хронической суставной боли, однако, как показывают результаты многочисленных клинических исследований, у 20–40% пациентов, перенесших операцию, боль сохраняется или даже усиливалась [10–13].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что патогенез хронической боли при заболеваниях суставов представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, включающий, помимо воспалительных изменений в самом суставе и окружающих его тканях, также другие механизмы.

Согласно современным представлениям, выделяют три различных по патогенезу вида боли: *ноцицептивную*, возникающую при активации периферических болевых рецепторов вследствие воспаления; *невропатическую*, связанную с поражением соматосенсорной нервной системы, и *ноципластическую* [14, 15]. «Нociпластическая боль» — новый термин, ранее для ее определения использовали другие названия: «психогенная», «дисфункциональная», «обусловленная центральной сенситизацией» (ЦС) [16–18]. При ноципластической боли отсутствуют признаки воспаления или поражения соматосенсорной нервной системы. Решающую роль в ее возникновении играет ЦС, т. е. усиление нервных сигналов в центральной нервной системе с развитием ги-

перчувствительности в результате повышенной активности систем восприятия боли и подавления нисходящих ингибирующих путей [19–22].

Вместе с тем в реальной клинической практике врач нередко сталкивается с наличием у пациента смешанной боли, что требует определения ее различных компонентов для назначения патогенетической терапии («персонализированная медицина») [23].

Цель исследования — изучение вклада нейрогенных механизмов в патогенез хронической боли у пациентов с РА, ОА коленных суставов (ОАК) и АС, а также оценка эффективности антиконвульсанта в составе комплексной терапии РА и ОАК.

Пациенты и методы. В исследование включено 518 пациентов: 208 из них (24 мужчины и 184 женщины, медиана возраста 47,7 [40,5; 57] года) страдали РА, 160 (все женщины, медиана возраста 59,8 [56,0; 63,0] года) — ОАК и 150 (123 мужчины и 27 женщин, медиана возраста 34,6 [25,6; 41,0] года) — АС.

Критерии включения: диагноз РА, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [24]; диагноз АС, удовлетворяющий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [25]; диагноз ОА согласно критериям ACR 2009 г. [26]; возраст от 18 до 65 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с поражением суставов; наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников.

Всем пациентам были проведены неврологическое и общеклиническое обследование с определением активности заболевания при РА по индексу DAS28, при АС по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), оценка симптомов гонартроза с использованием индекса WOMAC и функционального состояния пациентов с АС по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Фенотипы боли определяли по опросникам DN4 (Douleur Neuropathique) и Pain DETECT. С помощью алгоритма Wagner FDK20 выявляли наличие вторичной гипералгезии у пациентов с ОАК. Оценка интенсивности боли в покое проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ),

уровней тревоги и депрессии — по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), а качества жизни — по опроснику EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire).

Эффективность антиконвульсанта оценивали у 30 пациентов с РА и 60 больных ОАК. В первом случае монотерапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) сравнивали с комбинированной терапией антиконвульсантом + сБПВП (перекрестный дизайн), а во втором — монотерапию ацеклофенаком сопоставляли с терапией ацеклофенаком + антиконвульсант.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей применяли тест Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]). Данные, полученные при сравнении показателей у одного и того же пациента, анализировали с помощью теста Вилкоксона для зависимых выборок.

Результаты

Анализ данных исследования подгруппы больных РА. У 103 (49,5%) из 208 больных РА выявлен невропатический компонент боли (НКБ) по опроснику DN4 (≥ 4 балла). Пациенты с НКБ были статистически значимо старше (50,9 [45,0; 59,0] года), имели большую длительность заболевания (10,69 [3,0; 16,0] года) и более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ (63,8 [50,0; 80,0] мм), чем больные без НКБ (44,5 [36,0; 55,0] года, 7,9 [3,0; 10,0] года и 42,1 [40,0; 50,0] мм соответственно; $p=0,001$ во всех случаях). У пациентов с НКБ чаще диагностировались IV рентгенологическая стадия РА и функциональные нарушения I и III–IV классов, вместе с тем статистически значимых различий в активности иммуновоспалительного процесса (индекс DAS28 и СОЭ) у больных с и без НКБ не получено.

При оценке эмоционально-аффективной сферы по шкале HADS было установлено, что больные РА с НКБ имели значимо более высокий уровень тревоги, депрессии и более низкое качество жизни по EQ-5D, чем пациенты без НКБ (8,56 [5,0; 11,0] и 5,54 [3,0; 7,0]; 7,43 [5,0; 11,0] и 5,32 [3,0; 6,0]; 0,39 [0,06; 0,59] и 0,54 [0,52; 0,76] соответственно; $p<0,005$).

Неврологические нарушения были выявлены практически у половины больных (48,1%) с НКБ: преимущественно дистальная сенсомоторная полиневропатия (26,5%), множественные мононевропатии (9,6%), туннельные синдромы (6,7%), сочетание туннельных синдромов и полиневропатии (3,8%), шейная миелопатия (1,5%). В то же время у больных без НКБ поражение периферической нервной системы (ПНС) было диагностировано только в 4% случаев, при этом невропатические болевые феномены локализовались преимущественно в анатомических зонах, соответствующих уровню поражения нервной системы.

Таким образом, по данным комплексного обследования, у 48,1% больных РА имелся смешанный характер болевого синдрома с наличием ноцицептивного и невропатического компонентов. С учетом полученных результатов была оценена эффективность лечения хронической боли при РА препаратом центрального действия из группы антиконвульсантов.

Было отобрано 30 больных РА с НКБ (по опроснику DN4), получавших с БПВП. Во время визита 1 проведены

оценка интенсивности боли по ВАШ, показателей опросников DN4 и Pain DETECT и разделение пациентов на две группы по 15 человек в каждой. Перед началом исследования группы статистически значимо не различались по исследуемым показателям.

Пациенты 1-й группы с первого дня исследования получали комбинированную терапию с БПВП + антиконвульсант, дозу которого титровали в течение 28 дней с 75 до 300 мг/сут. В ходе визитов 2 (28-й день) и 3 (56-й день) повторно оценивали те же показатели, что и при визите 1. Визит 4 (84-й день) — контрольный телефонный звонок пациенту для выяснения интенсивности боли по ВАШ.

Больные 2-й группы в первые 28 дней исследования (до визита 2) получали только сБПВП, во время визита 2 к терапии был присоединен антиконвульсант, который они принимали еще 28 дней (до визита 3) с титрованием дозы, как и у пациентов 1-й группы; визит 4 (84-й день) — контрольный телефонный звонок для оценки интенсивности боли по ВАШ.

В 1-й группе между визитами 1 и 2 отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ (с 84,0 [70,0; 87,0] до 55,0 [54,0; 59,0] мм; $p=0,02$), как и в период между визитами 2 и 3 (с 55,0 [54,0; 59,0] до 30,0 [17,0; 54,0] мм; $p=0,02$), но между визитами 3 и 4 положительная динамика отсутствовала (30,0 [17,0; 54,0] и 36,0 [32,0; 57,0] мм соответственно; $p=0,2$).

Во 2-й группе уменьшение интенсивности боли выявлено только на момент визита 2, после добавления к терапии антиконвульсанта: визиты 1–2: 75,0 [56,0; 94,5] и 71,5 [57,0; 90,0] мм соответственно ($p=0,13$); визиты 2–3: 71,5 [57,0; 90,0] и 54,0 [41,5; 73,5] мм соответственно ($p=0,03$) и визиты 3–4: 54,0 [41,5; 73,5] и 35,0 [34,5; 46,0] мм соответственно ($p=0,05$; рис.1).

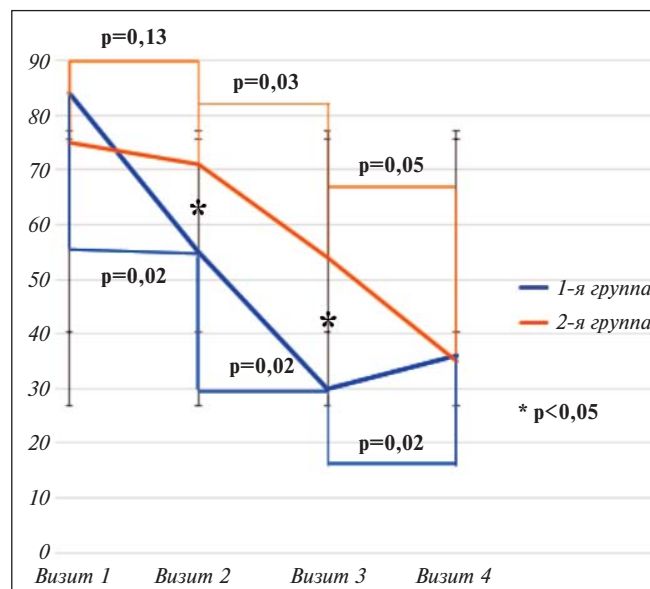


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм
Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to VAS, mm

Статистически значимое различие между группами отмечено ко времени визита 2, когда длительность терапии антиконвульсантом в 1-й группе составила 28 дней, а во 2-й группе комбинированная терапия только начиналась (55,0 [54,0; 59,0] и 71,5 [57,0; 90,0] мм соответственно; $p=0,01$).

В 1-й группе, исходно получавшей комбинированную терапию, определялась значимая положительная динамика ($p < 0,05$) по показателям как DN4 (6,0 [4,0; 6,0]; 4,0 [4,0; 6,0] и 3,0 [2,0; 4,0] балла), так и Pain DETECT (18,0 [16,0; 21,0]; 17,0 [16,0; 21,0] и 7,0 [5,0; 16,0] баллов). Во 2-й группе статистически значимая динамика по DN4 (5,0 [5,0; 5,0] и 3,0 [2,0; 4,0] балла соответственно; $p = 0,05$) и по Pain DETECT (16,0 [14,0; 20,0] и 9,5 [5,0; 12,0] балла соответственно; $p = 0,02$) выявлена лишь между визитами 3 и 4. Значимое различие между 1-й и 2-й группой по опроснику DN4 отмечено только к визиту 2 (4,0 [4,0; 6,0] против 5,0 [5,0; 5,0] баллов соответственно, $p = 0,05$), тогда как по показателям Pain DETECT группы не различались.

Анализ данных исследования подгруппы больных ОАК. При исследовании фенотипа боли при ОАК с помощью опросника DN4 у 60 (37,5%) из 160 женщин определялся невропатический компонент боли (≥ 4 балла).

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия НКБ. Больные обеих групп были сравнимы по возрасту (58,9 [55,0; 63,0] и 59,5 [59,0; 63,0] года соответственно; $p = 0,32$), индексу массы тела (33,6 [30,5; 36,9] и 33,6 [29,3; 37,9] соответственно; $p = 0,6$) и длительности заболевания (10,3 [7,0; 15,0] и 9,6 [4,0; 14,0] года соответственно; $p = 0,31$). Вместе с тем пациентки с НКБ имели более выраженную боль по ВАШ (60,1 [50,0; 80,0] мм), чем женщины без НКБ (47,1 [30,0; 6,0] мм, $p < 0,001$), более высокий показатель общего индекса WOMAC (1273,5 [1040,0; 1560,0] и 974,26 [710,0; 1240,0] соответственно; $p < 0,001$), а также более низкое качество жизни — 0,31 [-0,02; 0,52] и 0,46 [0,52; 0,62] соответственно; $p < 0,001$).

С целью определения типа боли пациенткам с ОАК было проведено клиничко-неврологическое обследование, которое не выявило поражения соматосенсорной нервной системы. При анализе чувствительных нарушений у 60 больных, у которых сумма баллов по опроснику DN4 была > 4 , установлено, что у большинства (86,7%) из них имелись аллодиния (44,2%), гипестезия (48,1%) и гипералгезия (42,3%) с локализацией не только в зоне пораженных коленных суставов, но и в смежных анатомически «нелогичных» зонах — области бедер или голени в различных сочетаниях. Как известно, аллодиния и вторичная гипералгезия являются клиническими признаками ЦС.

Наличие вторичной гипералгезии у пациенток с ОАК также было подтверждено при определении порогов боли на давление в области коленных суставов с помощью алгометра Wagner FDK20. Исследование было проведено у 42 пациенток с ОАК, имевших ≥ 4 балла по опроснику DN4, и в контрольной группе здоровых добровольцев (контроль), сопоставимых по полу и возрасту. Пороги боли на давление определяли в области коленных суставов и в области отдаленной точки — *m. Trapezius* (5-я референтная точка).

У пациенток с ОАК по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие пороги боли не только в области пораженного коленного сустава (3,3 [2,5; 4,0] и 9,4 [8,5; 10,1] кг/см² соответственно, $p < 0,001$), но и в отдаленной ре-

ферентной точке (5,1 [4,6; 5,7] и 9,4 [9,0; 9,9] кг/см² соответственно; $p < 0,001$), что свидетельствует о наличии вторичной гипералгезии в группе ОАК. Таким образом, при ОАК в 38% случаев наряду с ноцицептивной болью были обнаружены признаки ЦС, что указывает на наличие у данных пациенток ноципластического компонента боли.

Выявление у ряда больных ОАК боли смешанного характера послужило основанием для проведения сравнительной оценки эффективности комбинированной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) + антиконвульсант и монотерапии НПВП.

Дизайн исследования включал три визита: визит 1 — клиничко-неврологическое обследование с оценкой функционального индекса WOMAC, невропатической боли по опросникам DN4 и Pain DETECT, интенсивности боли по ВАШ в покое в области коленного сустава и назначение исследуемых препаратов; визит 2 (14-й день терапии) — определение общего индекса WOMAC и интенсивности боли в покое, титрование дозы антиконвульсанта со 150 до 300 мг/сут; визит 3 (42-й день) — оценка тех же показателей, что и во время визита 1.

В исследовании участвовали 60 пациенток с ОАК (средний возраст $59,8 \pm 4,46$ года) со смешанным характером боли (ноцицептивная и ноципластическая). Пациентки были разделены на две группы по 30 человек в каждой. Пациентки 1-й группы имели статистически меньшую продолжительность заболевания (7,5 [5,0; 15,0] года), чем больные 2-й группы (14,0 [9,0; 17,0] лет; $p = 0,02$), по остальным показателям: WOMAC, DN4, Pain DETECT и ВАШ в покое группы не различались.

Пациентки обеих групп исходно получали ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки, дополнительно больным 1-й группы с первого дня исследования был назначен антиконвульсант в дозе 75 мг 2 раза в сутки, а с 15-го дня его доза увеличена до 150 мг 2 раза в сутки. Общий курс лечения составил 42 дня. Динамика основных параметров исследования (общий индекс WOMAC и боль по ВАШ) представлена на рис. 2.

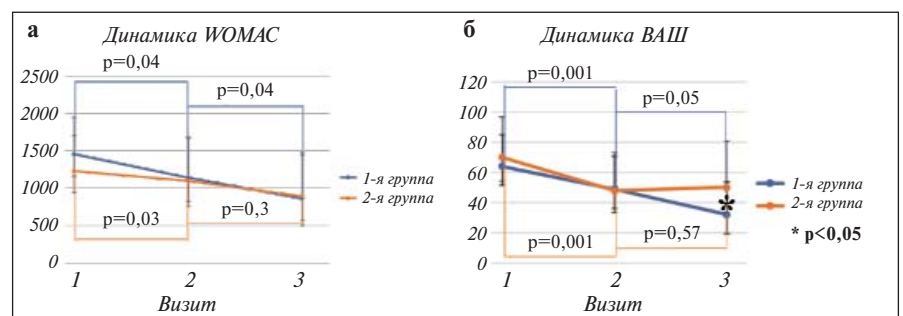


Рис. 2. Динамика индекса WOMAC (а) и боли по ВАШ (б) у пациенток двух групп с ОАК

Fig. 2. Dynamics of the Womac index (a) and pain according to VAS (b) in patients of two groups with OAK

В 1-й группе, получавшей комбинированную терапию (НПВП + антиконвульсант), между визитами наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ в покое — с 64,0 до 49,0 и 30 мм соответственно ($p < 0,05$), уменьшение индекса WOMAC — с 1455,0 до 1139,5 и 860,0 соответственно ($p < 0,05$) и выраженности ноципластической боли

по опросникам DN4 (с 6,0 [5,0; 7,0] до 3,0 [1,0; 4,0] баллов; $p=0,00001$) и Pain DETECT (с 17,0 [16,0; 20,0] до 8,0 [5,0; 14,0] баллов; $p=0,0001$). Во 2-й группе статистически значимое уменьшение боли отмечено лишь в течение первых 2 нед (с 70,0 [50,0; 80,0] до 48,0 [35,0; 58,0] мм; $p=0,001$), в дальнейшем позитивной динамики не наблюдалось (48,0 [36,0; 58,0] и 53,0 [29,0; 62,0] мм соответственно; $p=0,57$; см. рис. 2). На момент визита 3 между группами выявлено статистически значимое различие по показателям DN4 (3,0 [1,0; 5,0] и 5,0 [5,0; 6,0] баллов соответственно; $p=0,001$), Pain DETECT (6,0 [4,0; 16,0] и 16,0 [10,0; 17,0] баллов соответственно; $p=0,001$) и ВАШ (32,0 [30,0; 40,0] и 50,0 [30,0; 50,0] мм соответственно; $p=0,01$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с ОАК при наличии смешанного болевого синдрома на фоне комплексной терапии с применением антиконвульсанта наблюдалась статистически значимая положительная динамика: уменьшение интенсивности боли, улучшение функционального состояния, а также увеличение длительности сохранения эффекта по сравнению с монотерапией НПВП.

Анализ данных исследования подгруппы больных АС. Только у 19 (12,7%) из 150 больных АС была выявлена невропатическая боль по опроснику DN4 (≥ 4 балла). При клинико-неврологическом обследовании поражений соматосенсорной нервной системы у этих пациентов не обнаружено, но определялись чувствительные нарушения с локализацией в паравертебральной области в виде гипералгезии (58% случаев), реже гипестезии (26%) и аллодинии (18%).

При сравнении пациентов с DN4 < 4 баллов и ≥ 4 балла было установлено, что невропатические дескрипторы были характерны для больных, имевших более выраженную боль по ВАШ (40,0 [30,0; 60,0] и 60,0 [50,0; 70,0] мм соответственно; $p=0,006$), субклиническую депрессию (4,3 [3,0; 6,0] и 7,5 [5,0; 9,0] соответственно; $p=0,003$) и клиническую тревогу (5,9 [3,0; 8,0] и 10,7 [10,0; 12,0]; $p=0,001$), а также высокую активность АС по индексу BASDAI (4,7 [3,4; 6,4] и 6,7 [6,1; 8,2] соответственно; $p=0,002$) и низкий функциональный статус по индексу BASFI (3,8 [1,5; 5,9] и 5,8 [4,6; 7,6] соответственно; $p=0,002$).

Обсуждение. Результаты нашего исследования подтвердили, что в реальной клинической практике у пациентов с РЗ нередко встречается болевой синдром смешанного характера, включающий как воспалительные изменения в суставе, так и невропатическую и/или ноципластическую боль. Известно, что основным механизмом трансформации острой боли в хроническую является ЦС. В таких случаях пациенты с ноцицептивной болью жалуются на жжение, онемение, усиление боли при прикосновении к суставу, ощущения, напоминающие удар током, и др., что указывает на различные сенсорные симптомы, характерные для невропатической боли.

В нашем исследовании с помощью опросника DN4 у 49,5% больных РА были выявлены невропатические дескрипторы, соответствовавшие уровню поражения ПНС, на основании чего сделан вывод о сочетании ноцицептивной и невропатической боли, обусловленной поражением периферической соматосенсорной нервной системы вследствие основного заболевания.

В группе больных ОАК частота невропатических дескрипторов составила 37,5%, но при детальном неврологиче-

ском обследовании не выявлено поражения соматосенсорной нервной системы, что исключало наличие невропатической боли. Имевшиеся у пациенток чувствительные нарушения были анатомически «нелогичными» и локализовались вне пораженного сустава, что является характерным клиническим признаком ЦС. Оценка порогов боли на давление позволила объективизировать наличие вторичной гипералгезии, т. е. снижения порогов боли на давление не только в исследованных точках, но и в референтной области. Таким образом, у больных ОАК наряду с ноцицептивной болью присутствовал и ноципластический компонент болевого синдрома.

У пациентов с АС смешанный болевой синдром определялся реже, невропатические дескрипторы имелись лишь в 12,7% случаев, не было поражения соматосенсорной нервной системы, однако у них установлена связь боли с тревогой, депрессией и снижением функционального состояния, что позволяет обсуждать наличие ноципластического компонента боли у пациентов этой группы.

Согласно новой МКБ 11-го пересмотра, хронический болевой синдром при заболеваниях суставов относится к вторичной хронической мышечно-скелетной боли: при РА и АС она рассматривается как боль, обусловленная аутоиммунными и аутовоспалительными расстройствами, а при ОА — как хроническая мышечно-скелетная боль, ассоциированная со структурными изменениями. При этом хронический болевой синдром является самостоятельным заболеванием; интенсивность боли и клинические проявления могут не коррелировать с активностью основного заболевания и требуют мультидисциплинарного подхода [27]. Так, у наших пациентов выраженность НКБ часто не зависела от активности заболевания, определяемой по индексу DAS28, но влияла на интенсивность боли по ВАШ и качество жизни. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития боли при заболеваниях суставов.

Определение типа боли при РЗ имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение для разработки программ комплексной патогенетической терапии. Таким инструментом, по нашему мнению, могут быть невропатические опросники в сочетании с неврологическим обследованием больных. В Российской Федерации на сегодняшний день валидизирован опросник DN4, в зарубежных странах более популярен опросник Pain DETECT из-за его психометрических возможностей, он применяется в сочетании с неврологическим осмотром для верификации состояния соматосенсорной системы и локализации чувствительных феноменов [28–31].

Применение у больных РА комплексной терапии с включением антиконвульсанта продемонстрировало статистически значимо более высокую эффективность в отношении не только невропатических дескрипторов боли, но и интенсивности боли по ВАШ. Комплексная терапия хронического болевого синдрома при ОА, включающая НПВП и антиконвульсант, также была более эффективной по сравнению с монотерапией НПВП.

Выбор антиконвульсанта для комплексной терапии смешанной хронической боли при суставном синдроме основывается на его способности уменьшать ЦС как за счет связывания с альфа-2-дельта-протеином и блокады входа Ca^{2+} в клетку, что приводит к уменьшению выброса возбуж-

дающих медиаторов и торможению болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга, а также к снижению уровня гамма-аминомасляной кислоты в голубом пятне, выбросу норадреналина на супраспинальном уровне и усилению нисходящих ингибирующих влияний на нейроны спинного мозга. Эффективность антикоульсантов доказана не только при лечении невропатической боли [32], но и в тех случаях, когда поражение ПНС не определяется и боль носит ноципластический характер, например при фибромиалгии [33].

Заключение. В настоящем исследовании продемонстрировано участие нейрогенных механизмов в патогенезе

хронической суставной боли, оценен их вклад в генез смешанного хронического болевого синдрома, в котором наряду с ноцицептивным компонентом боли у 49,5% больных с РА выявляется НКБ, а у 37,5% с ОАК и у 12,7% с АС — ноципластический компонент болевого синдрома. Использование препарата центрального действия из группы антиконвульсантов наряду с назначением НПВП у пациентов со смешанной болью при заболеваниях суставов позволяет более эффективно контролировать болевой синдром и подтверждает важное значение ЦС в патогенезе многокомпонентного болевого синдрома при РЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
2. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006].
3. Meirinhos T, Aguiar R, Ambrosio C, et al. Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:A76. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.174
4. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
6. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Aug;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81. Epub 2017 Jun 1.
7. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):165-71. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.011.
8. Wolfe F. Fibromyalgias. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):715-6. doi: 10.1002/art.24553.
9. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.009. Epub 2006 May 22.
10. Nidhi S, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):2157-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
11. Wyld V, Hewlett S, Learmonth ID, et al. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011 Mar;152(3):566-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
12. Wyld V, Dieppe P, Hewlett S, et al. Total knee replacement: is it really an effective procedure for all? *Knee*. 2007 Dec;14(6):417-23. doi: 10.1016/j.knee.2007.06.001. Epub 2007 Jun 26.
13. Scott CE, Howie CR, MacDonald D, et al. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Sep;92(9):1253-8. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.24394.
14. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Feb;90(2):166-71. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19640.
15. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
16. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-86. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
17. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):613-23. doi: 10.1002/art.20063.
18. Burgmer M, Pfleiderer B, Maihofner C, et al. Cerebral mechanisms of experimental hyperalgesia in fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2012 May;16(5):636-47. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00058.x. Epub 2011 Dec 19.
19. Brummett C, Clauw D, Harris R et al. We agree with the need for a new term but disagree with the proposed terms. *Pain*. 2016 Dec;157(12):2876. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000717.
20. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Jun;33(3):101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007. Epub 2019 May 13.
21. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, et al. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain*. 2007 May;129(1-2):130-42. doi: 10.1016/j.pain.2006.10.010. Epub 2006 Dec 6.
22. Данилов АБ, Данилов АлБ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ ПРЕСС; 2012. 568 с.
23. [Danilov AB, Danilov AIB. *Upravlenie bol'yu. Biopsichosotsial'nyi podkhod* [Pain management. Biopsychosocial approach]. Moscow: AMM PRESS; 2012. 568 p.].
24. Yunus MB. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):70-85. doi: 10.2174/157339711102150702112236.
25. Freynhagen R, Arevalo Parada H, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jun;35(6):1011-18. doi: 10.1080/03007795.2018.1552042. Epub 2019 Jan 3.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
27. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria). *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
28. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100.
29. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):77-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389.
30. Riefbjerg-Madsen S, Wæhrens EE, Danneskiold-Samsøe B, et al. Psychometric properties of the painDETECT questionnaire in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis: rasch analysis and test-retest reliability. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 May 22;15(1):110. doi: 10.1186/s12955-017-0681-1.

29. Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014 Oct 14;7:579-88. doi: 10.2147/JPR.S69011. eCollection 2014.
30. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Boesen M, et al. The course of pain hypersensitivity according to painDETECT in patients with rheumatoid arthritis initiating treatment: results from the prospective FRAME-cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):105. doi: 10.1186/s13075-018-1581-4.
31. Koop SM, ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 3;17(1):237. doi: 10.1186/s13075-015-0761-8.
32. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and a 2 delta 1 calcium-channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Feb 27;4(2):e00205. doi: 10.1002/prp2.205. eCollection 2016 Apr.
33. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):69-81. doi: 10.1016/j.pain.2009.05.014. Epub 2009 Jun 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.08.2020/12.12.2020/15.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные)

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Для профилактики приступов артрита при подагре используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК), однако данных об их сравнительной эффективности недостаточно.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов, используемых для профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии пациентам с подагрой.

Пациенты и методы. Из 108 больных подагрой, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», в одноцентровое проспективное исследование было включено 97 (94%) пациентов преимущественно мужского пола. Период наблюдения за пациентами составил не менее 24 нед, в течение которых они непрерывно получали комбинированную уратснижающую и профилактическую противовоспалительную терапию. В контрольную группу вошли 12 пациентов, которым противовоспалительные препараты были противопоказаны.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) <360 мкмоль/л, у больных с тяжелой тофусной подагрой он составлял <300 мкмоль/л. Максимальная доза аллопуринола достигала 900 мг/сут; у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73м²) — 300 мг/сут.

Для профилактики приступов артрита препаратом выбора являлся колхицин 0,5 мг/сут, при противопоказаниях к его применению и/или плохой переносимости назначали НПВП в минимальной эффективной дозе, при их непереносимости или ограничениях к использованию — преднизолон 7,5 мг/сут.

Оценка эффективности противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин или ГК) проводилась через 3 и 6 мес и включала анализ частоты обострений и длительности приступов артрита, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) во время приступа подагры.

Результаты и обсуждение. Из 97 пациентов с подагрой 85 (88%) получали противовоспалительную терапию: НПВП — 16 (19%), колхицин — 60 (71%), ГК — 9 (10%).

У 65% пациентов, которым была назначена противовоспалительная терапия, рецидивов артрита не зафиксировано, тогда как у 12 больных контрольной группы, не получавших данное лечение, рецидивы артрита отсутствовали только в 25% случаев ($p=0,008$).

Через 3 и 6 мес наблюдения длительность приступов подагры и интенсивность боли в суставах по ВАШ при рецидивах артрита были статистически значимо меньше ($p<0,05$ в обоих случаях) на фоне терапии любым из противовоспалительных препаратов, чем без такого лечения.

Приступы артрита чаще отсутствовали при приеме НПВП как через 3 (63%), так и через 6 (81%) мес, чем при применении колхицина и ГК ($p<0,05$ в обоих случаях). Через 3 мес наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры была меньше при лечении НПВП по сравнению с приемом колхицина и ГК ($p<0,05$ в обоих случаях), а через 6 мес — различий между НПВП, колхицином и ГК не выявлено. В первые 3 мес различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено, тогда как через 6 мес их длительность была наименьшей при приеме НПВП ($p<0,05$).

Нежелательные реакции возникли только в случае терапии НПВП и колхицином у 2 и 5 больных соответственно. Немотивированный отказ пациента от продолжения терапии имел место в 13 (15%) случаях, чаще при приеме колхицина.

Заключение. Предложенный алгоритм назначения противовоспалительных препаратов с целью профилактики рецидивов артрита позволяет снизить риск развития приступов подагры при хорошей переносимости данной терапии. При этом лучший контроль частоты и продолжительности приступов артрита, а также интенсивности боли по ВАШ наблюдается при использовании НПВП, чем при приеме колхицина и ГК.

Ключевые слова: подагра; профилактика приступов артрита; нестероидные противовоспалительные препараты; колхицин; глюкокортикоиды.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56

Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data)

Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine and glucocorticoids (GC) are used to prevent arthritis attacks in gout, but data on their comparative effectiveness is lacking.

Objective: to compare the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs at the start of treatment in patients with gout.

Patients and methods. Of the 108 patients with gout, observed in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 97 (94%), mostly men, entered a single-center prospective study. The observation period was at least 24 weeks, patients received combined urate-lowering and prophylactic anti-inflammatory therapy unintermittingly. The control group included 12 patients in whom anti-inflammatory drugs were contraindicated.

At the start of urate-lowering therapy, allopurinol 100 mg per day was prescribed, followed by dose titration until the target uric acid (UA) level of $<360 \mu\text{mol/L}$ level was reached, in patients with severe tophus gout it was $<300 \mu\text{mol/L}$. The maximum dose of allopurinol was 900 mg per day; in patients with reduced glomerular filtration rate ($<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) – 300 mg per day.

For the prevention of arthritis attacks, the drug of choice was colchicine 0.5 mg per day, when contraindicated and/or poorly tolerated, NSAIDs were prescribed in the minimum effective dose. If there were any NSAIDs use restriction or intolerance – prednisone 7.5 mg per day was administered.

The effectiveness of anti-inflammatory therapy (NSAIDs, colchicine or GC) was evaluated after 3 and 6 months which included analysis of the frequency of exacerbations and the duration of arthritis attacks, the intensity of pain according to the visual analogue scale (VAS) during a gout attack.

Results and discussion. Of 97 patients with gout, 85 (88%) received anti-inflammatory therapy: NSAIDs – 16 (19%), colchicine – 60 (71%), GC – 9 (10%).

In 65% of patients who were administered anti-inflammatory therapy, there were no recurrence of arthritis, whereas in 12 patients of the control group who did not receive this treatment, recurrence of arthritis was absent only in 25% of cases ($p=0.008$).

After 3 and 6 months of follow-up, the duration of gout attacks and the intensity of joint pain according to the VAS for recurrent arthritis were significantly less ($p<0.05$ in both cases) in the treatment group (with any anti-inflammatory drug) than without treatment.

Arthritis attacks were more likely to be absent when taking NSAIDs than when using colchicine and GC both after 3 (63%) and 6 (81%) months ($p<0.05$ in both cases). After 3 months of observation, the intensity of pain according to the VAS during the development of a gout attack was less for NSAIDs therapy than for colchicine and GC ($p<0.05$ in both cases), and after 6 months there was no difference between NSAIDs, colchicine and GC. Within first 3 months, there was no difference in the duration of arthritis attacks among anti-inflammatory drugs, whereas after 6 months duration of attacks was the smallest for NSAID therapy ($p<0.05$).

Adverse reactions occurred only in NSAID and colchicine therapy in 2 and 5 patients, respectively. The patient's refusal to continue therapy without cause occurred in 13 (15%) cases, more often when taking colchicine.

Conclusion. The proposed algorithm of anti-inflammatory drugs prescription for prevention of arthritis recurrence can reduce the risk of gout attacks development with good tolerance of the therapy. At the same time, better control of the frequency and duration of arthritis attacks, as well as the intensity of pain according to the VAS, is observed with the use of NSAIDs than with the use of colchicine and GC.

Key words: gout; prevention of arthritis attacks; non-steroidal anti-inflammatory drugs; colchicine; glucocorticoids.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56

Подагра – наиболее частое воспалительное заболевание суставов у взрослых пациентов [1], в последнее десятилетие наблюдается увеличение ее распространенности [2, 3]. Основная цель лечения подагры – достижение и длительное поддержание целевого уровня (ЦУ) мочевой кислоты (МК) путем назначения уратснижающих препаратов [4–7]. Известно, что прием любых лекарственных средств, уменьшающих сывороточный уровень МК, независимо от механизма их действия (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказ, бензобромарон), способен повышать частоту приступов артрита в первые месяцы терапии [8]. Наиболее перспективным методом уменьшения риска обострения подагры считается совместное использование с уратснижающей терапией длительных курсов нестероид-

ных противовоспалительных препаратов (НПВП) или колхицина [6].

Так, согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г., для профилактики суставных атак в первые месяцы уратснижающей терапии следует применять низкие дозы колхицина или НПВП в минимальных эффективных дозах, при необходимости с гастропротекцией [6]. В рекомендациях ACR (American College of Rheumatology) при противопоказаниях к назначению НПВП и колхицина рассматривается возможность использования низких доз глюкокортикоидов (ГК) [7]. Именно подобная превентивная тактика позволяет минимизировать не только риск обострений артрита, но и вероятность самостоятельной отмены большим уратснижающих препаратов [9–11].

Способность предотвращать приступы артрита при инициации уратснижающей терапии наиболее изучена для колхицина [9, 12, 13], хотя есть немногочисленные данные о не меньшей эффективности НПВП [14, 15] и ГК [11]. В исследованиях III фазы и в последующих постмаркетинговых испытаниях было показано, что подкожные инъекции ингибитора интерлейкина 1 канакиумаба при длительном наблюдении могут уменьшить вероятность приступа подагры [16, 17]. Все перечисленные группы препаратов статистически значимо снижают частоту приступов артрита, однако их выбор и возможность длительной терапии с учетом противопоказаний к назначению (сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции почек и углеводного обмена и т. д.) требуют введения в клиническую практику простых алгоритмов [18]. В соответствии с ранее предложенной нами схемой [18] препаратом первой линии терапии является колхицин как наиболее безопасный в отношении развития обменных нарушений и, вероятно, снижающий риск развития сердечно-сосудистых катастроф при длительном лечении [19], в том числе у пациентов с подагрой [20]. Далее следуют НПВП, учитывая имеющийся положительный опыт их применения [14, 15], а при наличии противопоказаний к назначению колхицина и/или НПВП рекомендуются низкие дозы ГК, использование которых наименее изучено и менее эффективно, чем терапия колхицином [11]. Но насколько такой подход реализуем на практике, неясно.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов, применяемых для профилактики приступов артрита на фоне уратснижающей терапии у пациентов с подагрой.

Пациенты и методы. Из 108 больных подагрой, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», в одноцентровое проспективное исследование отобрано 97 пациентов, преимущественно мужского пола (94%), соответствовавших критериям включения/невыключения.

Критерии включения: установленный диагноз подагры (критерии ACR/EULAR 2015 г.); возраст от 18 до 80 лет; сывороточный уровень МК >360 мкмоль/л; наличие ≥ 2 приступов артрита за предшествующий включению в исследование год; подписанная форма информированного согласия.

Критерии невыключения: использование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование; наличие других ревматических заболе-

ваний; наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования.

Период наблюдения за пациентами составил не менее 24 нед, в течение которых они непрерывно получали комбинированную уратснижающую и профилактическую противовоспалительную терапию.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения ЦУ МК <360 мкмоль/л, у больных с тяжелой тофусной подагрой он составлял <300 мкмоль/л. Максимальная доза аллопуринола равнялась 900 мг/сут; у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации — СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) — 300 мг/сут. Если не удавалось достичь ЦУ МК на фоне приема аллопуринола в максимально



Рис. 1. Алгоритм назначения противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой

Fig. 1. Algorithm of anti-inflammatory drugs starting therapy in patients with gout

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Характеристика пациентов с подагрой (n=97)
Characteristics of gout patients (n=97)

Параметр	Значение
Общая характеристика: возраст, годы, M±δ мужчины/женщины, n (%)	51,9±11,2 91 (94)/6 (6)
Антропометрические данные: рост, см, M±δ масса тела, кг, M±δ ИМТ, кг/м ² , M±δ	178,1±7,4 97,3±18,7 30,8±5,7
Лабораторные данные (сывороточный уровень): МК, мкмоль/л, M±δ креатинин, мкмоль/л, M±δ АСТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] АЛТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] глюкоза, ммоль/л, M±δ СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили] HbA1c, %, M±δ СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±δ	524,1±104,4 101,1±25,2 22,8 [16,4; 25,7] 28,1 [17,4; 34,2] 106,1 [69; 123] 5,7±0,9 2,4 [1,1; 7,6] 6,1±0,9 73±21,1
Клинические данные: длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] число пораженных суставов в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили] наличие тофусов, n (%) боль по ВАШ, мм, M±δ	10,5 [5,4; 15,9] 8 [4; 13] 46 (47) 59,3±22,6
Сопутствующие заболевания, n (%): СД АГ ИМТ >30 кг/м ² ХСН I–II стадии по NYHA СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² язвенный анамнез перенесенные операции на сердце постинфарктный кардиосклероз	37 (38) 63 (65) 37 (38) 2 (2) 28 (29) 4 (4) 4 (4) 1 (1) 3 (3)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, аламинотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина, креатинфосфокиназы (КФК). Сывороточные уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) и СРБ исследовали при первом визите и на 180-й день приема препаратов.

Оценка эффективности противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин, ГК) проводилась через 3 и 6 мес.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistika 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений (M±SD) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерии Манна–Уитни. Оценка качественных показателей в группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице.

Повышение уровня сывороточного креатинина и расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м² зарегистрированы у 38 (39%) и 28 (29%) пациентов соответственно.

Больше чем у половины больных имелась АГ, почти у половины — ожирение (ИМТ >30 кг/м²). Диагноз СД 2-го типа был установлен у 37 (38%) пациентов, из них у 9 (24%) сывороточный уровень HbA1c составлял >7,5%, что соответствовало стадии декомпенсации.

Выбор противовоспалительного препарата согласно алгоритму и результаты профилактики приступов подагры. Колхицин был назначен 60 (62%) пациентам, остальным 37 (38%) он был противопоказан: у 33 больных в анамнезе имелось указание на развитие НР, связанных с его приемом (диарея — у 26, крапивница — у 5, отек Квинке — у 2); у 4 — расчетная СКФ составляла <30 мл/мин/1,73 м².

Из 37 пациентов, имевших противопоказания к применению колхицина, 16 (44%) получали НПВП: 5 — мелоксикам 7,5 мг/сут, 3 — диклофенак 100 мг/сут, 4 — амтолметин гуацил 600 мг/сут, 4 — напроксен 500 мг/сут. В 56% случаев использование НПВП было невозможно по следующим причинам: язвенный анамнез (у 4 больных), перенесенная операция на сердце (у 1), постинфарктный кардиосклероз (у 3), прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (у 9), и расчетная СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (у 4).

Преднизолон 7,5 мг/сут был назначен 9 пациентам, остальные 12 имели противопоказания ко всем перечисленным

допустимой/переносимой дозе или регистрировались нежелательные реакции (НР), препарат сразу отменяли и назначали фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут. Алгоритм назначения противовоспалительной терапии представлен на рис. 1.

В контрольную группу вошли 12 пациентов, которым противовоспалительные препараты были противопоказаны.

Во время каждого визита пациенты оценивали степень выраженности боли и общее самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Наличие артрита регистрировалось либо врачом, либо пациентом с помощью валидированного опросника для определения обострения у больных с установленной подагрой, включающего четыре критерия: наличие артрита по мнению пациента; боль в покое >3 по числовой рейтинговой шкале (0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль); выявление 1 припухшего и 1 теплого сустава. Приступ артрита фиксировали при наборе ≥3 критериев [24].

Данные пациентов вносили в индивидуальные регистрационные карты при первом визите, а также на 14-й, 90-й и 180-й день после начала приема препаратов. Пациенты, получавшие аллопуринол, дополнительно посещали врача раз в 2–3 нед для титрования дозы препарата до достижения ЦУ МК.

Во время каждого визита выполняли обязательные лабораторные исследования для оценки достижения ЦУ МК в сыворотке крови, а также переносимости терапии: общий

препаратам. Последним также была начата уратснижающая терапия, но без сопутствующего приема противовоспалительных препаратов.

Таким образом, профилактическое лечение получали 85 (88%) из 97 больных.

За время наблюдения НР возникли в 9% случаев. Лечение НПВП прекратили 2 пациента: у одного из них отмечалось более чем 2-кратное увеличение сывороточного уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), у другого — боль в эпигастральной области. Терапию колхицином прервали 6 больных: 5 — из-за развития диареи и 1 — из-за миопатии. Прием ГК не сопровождался возникновением НР.

Отказались от продолжения лечения без объяснения причин 13 (15%) пациентов: от приема НПВП — 2, колхицина — 10, ГК — 1.

В итоге 24-недельный курс терапии завершили 64 (75%) из 85 больных: 44 (73%) из 60 пациентов, получавших колхицин; 12 (75%) из 16, использовавших НПВП, и 8 (89%) из 9, применявших преднизолон.

Через 3 и 6 мес наблюдения медиана частоты приступов артрита при приеме противовоспалительных препаратов составила 0 [0; 1] и 0 [0; 0] соответственно, а при отсутствии данной терапии — 4 [2; 6] и 3 [1; 5] соответственно ($p < 0,01$ между группами в обоих случаях).

Таким образом, у 55 (65%) из 85 пациентов, получавших противовоспалительную терапию, не развилось ни одного приступа подагры, тогда как среди больных, не принимавших противовоспалительные препараты, приступов не было только у 3 (25%), $p = 0,008$.

Через 3 и 6 мес наблюдения средняя интенсивность боли по ВАШ при возникновении приступа артрита была статистически значимо ниже у больных, получавших профилактическое лечение ($38,5 \pm 10,3$ и $29,8 \pm 9,8$ мм соответственно), по сравнению с пациентами, имевшими противопоказания для такой терапии ($73 \pm 9,4$ и $65,7 \pm 15,9$ мм; $p < 0,01$ между группами в обоих случаях). Схожие данные были получены и при анализе длительности приступов подагры через 3 и 6 мес: у пациентов, получавших противовоспалительное лечение, медиана продолжительности артрита составила 4 [3; 6] и 3 [2; 4] дня, а при отсутствии данной терапии — 7 [6; 9] и 8 [7; 9] дней соответственно ($p < 0,05$ между группами в обоих случаях).

Сравнение эффективности противовоспалительных препаратов. Приступы артрита чаще отсутствовали при приеме НПВП как через 3 (63%), так и через 6 (81%) мес, чем при терапии колхицином (45 и 60% соответственно) и ГК (33 и 67% соответственно), $p < 0,05$ для колхицина и ГК по сравнению с НПВП (рис. 2).

Через 3 мес наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры была меньше при лечении НПВП ($31,3 \pm 12,9$ мм), чем при приеме колхицина ($44,3 \pm 10,3$ мм) и ГК ($42,2 \pm 8,4$ мм), $p < 0,05$ для колхицина и ГК по сравнению с НПВП. Через 6 мес различий между НПВП, колхицином и ГК не отмечено: $29,1 \pm 11,4$; $28,9 \pm 12,4$ и $36,9 \pm 16,6$ мм соответственно ($p > 0,5$).

В первые 3 мес статистически значимых различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено: при применении НПВП — 3 [1,5; 4], колхицина — 5 [3; 7] и ГК — 5 [4; 6] дней. Однако через 6 мес их длительность была меньше при приеме НПВП (1 [1; 2,5] день), чем при использова-

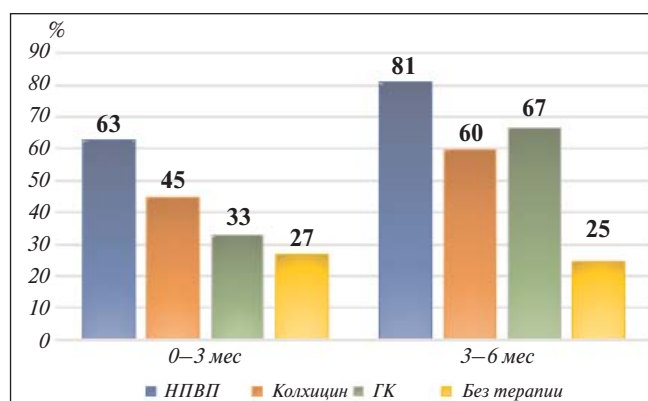


Рис. 2. Динамика приступов артрита через 3 и 6 мес наблюдения на фоне приема противовоспалительных препаратов: НПВП ($n = 16$), колхицина ($n = 60$), ГК ($n = 9$) и без такой терапии ($n = 12$)

Fig. 2. Dynamics of arthritis attacks after 3 and 6 months of observation while taking anti-inflammatory drugs: NSAIDs ($n = 16$), colchicine ($n = 60$), GC ($n = 9$) and without therapy ($n = 12$)

нии колхицина (4 [2; 5] дня) и ГК (3 [2; 3] дня), $p < 0,05$ по сравнению с НПВП.

Достижение ЦУ МК в разных группах. ЦУ МК зарегистрирован у 76 (89%) пациентов, получавших противовоспалительную терапию: НПВП — 14 (88%), колхицин — 54 (90%) и ГК — 8 (89%). Вероятность достижения ЦУ МК не зависела от проводимой профилактической терапии, но из 12 пациентов, которые ее не получали, ЦУ МК отмечен лишь у 5 (42%), что значительно реже, чем на фоне противовоспалительного лечения ($p < 0,001$).

Обсуждение. Отличительной чертой нашей работы является максимальная приближенность к клинической практике благодаря минимизации критериев не включения в исследование.

Известно, что большинство пациентов с подагрой имеют различные сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек, АГ, ИБС, ХСН, СД, а нередко и язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие бесконтрольного применения НПВП и ГК [25, 26]. И тем не менее назначение профилактической противовоспалительной терапии оказалось возможным у 88% пациентов. НР, ставшие причиной досрочного прекращения терапии, зарегистрированы всего в 9% случаев, что сравнимо с данными ранее опубликованных работ. Так, R.L. Wortmann и соавт. [14] сообщают, что при приеме колхицина диарея возникла у 8,4% пациентов, а терапия НПВП сопровождалась повышением сывороточных уровней трансаминаз > 2 норм у 4,3%. Так же и в нашей работе на развитие диареи на фоне приема колхицина указали 8% пациентов, а на повышение уровня печеночных ферментов при терапии НПВП — всего в 6%. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что опасения, связанные с увеличением риска развития НР при практическом применении представленного алгоритма, необоснованны, что согласуется с данными других работ, в которых в первые 6 мес уратснижающей терапии использовались как колхицин и НПВП, так и ГК [13–15].

Важно отметить, что в задачи нашего исследования не входила оценка предложенного алгоритма в целом, оно не было сравнительным, а контрольная группа, состоящая из

пациентов, не получающих профилактическое лечение, специально не планировалась. Мы ориентировались на уже имеющуюся доказательную базу и международные и национальные рекомендации, поддерживающие такой подход [5–7]. В то же время мы посчитали целесообразным сравнить результаты у пациентов, получавших и не получавших профилактическое лечение. Установлено, что через 3 мес после начала противовоспалительной терапии вероятность развития приступов артрита оказалась в 2 раза ниже, а через 6 мес — уже в 3 раза ниже, чем при отсутствии такой терапии. Имелись различия и в характеристике самих приступов подагры: интенсивность боли и длительность артрита были большими у пациентов, которым не назначали профилактическое лечение. Это полностью согласуется с данными других авторов. Так, G.C. Borstad и соавт. [9] сравнивали эффективность низких доз колхицина (0,6 мг 2 раза в сутки) и плацебо. В группе колхицина после 6 мес терапии статистически значимо реже отмечались острые приступы артрита, чем в группе плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 приступа в месяц соответственно; $p=0,008$), а в случае развития приступа подагры интенсивность боли по ВАШ на фоне лечения колхицином была меньшей, чем в группе плацебо (в среднем 3,64 и 5,08 см соответственно; $p=0,018$).

Значительно больший интерес, как мы полагаем, представляют данные об отсутствии значимых различий в эффективности между колхицином, НПВП и преднизолоном. Так, независимо от того, какой препарат назначался, частота приступов подагры и их продолжительность, интенсивность боли по ВАШ были статистически значимо меньше у получавших противовоспалительную терапию, чем у тех, кому она была противопоказана. Сравнительная эффективность НПВП и колхицина практически полностью соотносится с результатами исследования, в котором сравнивались аллопуринол и фебуксостат, а также оценивалось влияние низких доз колхицина (0,6 мг/сут однократно) и напроксена (250 мг 2 раза в сутки) на частоту рецидивов артрита на протяжении 6 мес наблюдения [14]. В результате зафиксировано снижение частоты приступов артрита в течение всего периода применения колхицина и напроксена, а эффективность данных препаратов была практически одинаковой [14]. Более неожиданной для нас стала эффективность ГК, сопоставимая с таковой колхицина, что в других исследованиях не подтверждалось.

В работе J. Yu и соавт. [11], включавшей 273 пациентов с подагрой, из которых 152 (56%) в течение 6 мес принимали колхицин (0,53±0,15 мг/сут), 49 (18%) — преднизолон (7,55±1,30 мг/сут), а остальные 72 (26%) не получали противовоспалительной терапии, приступы артрита в группе кол-

хицина развивались в 4 раза реже, а в группе ГК — в 2 раза реже, чем у больных, которым профилактическое лечение не назначали. Таким образом, лечение колхицином и ГК более эффективно, чем отсутствие такой терапии, при этом колхицин предпочтительнее преднизолона. Среди возможных причин расхождения полученных данных — небольшое количество участников в настоящем исследовании, принимавших преднизолон. К тому же, в отличие от работы J. Yu и соавт., наше исследование было проспективным, а не ретроспективным.

Еще одним отличием настоящей работы является более высокая эффективность НПВП по сравнению с колхицином и ГК в отношении сдерживания приступов артрита, интенсивности боли по ВАШ при развитии приступа в течение первых 3 мес приема препаратов, а также длительности приступов артрита через 6 мес терапии, тогда как, по данным других исследований, эффективность препаратов была сопоставимой [14].

Важным результатом применения предложенного нами алгоритма является небольшой процент необоснованных отказов от терапии — всего 13% случаев, и это притом, что низкая приверженность лечению у больных подагрой хорошо известна и показана для разных популяций в разных странах [26–30]. Высокая комплаентность наших больных, вероятно, связана именно с назначением профилактической симптоматической терапии, которая обеспечивает снижение числа рецидивов, тем самым повышая удовлетворенность лечением. Ранее это было подтверждено результатами сравнительного исследования эффективности аллопуринола и фебуксостата, в котором в качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 нед использовали колхицин 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. Помимо значительного уменьшения числа обострений в обеих группах, была выявлена высокая комплаентность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в среднем в 5% случаев), в основном из-за развития НР [15].

Заключение. Таким образом, пренебрежение рекомендациями по профилактике приступов артрита, несмотря на четкие указания на ее необходимость, приводит к развитию острых приступов артрита, а в последующем — к отказу пациента от уратснижающих препаратов. Результаты нашей работы подтвердили эффективность предложенного ранее алгоритма назначения противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита. Такая тактика позволяет не только минимизировать риск обострения подагры, но и уменьшить вероятность самостоятельной отмены больными уратснижающих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):649–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
2. Pisaniello HL, Lester S, Gonzalez-Chica D, et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 11;20(1):143. doi: 10.1186/s13075-018-1633-9.
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):31–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315. Epub 2019 Jun 5.
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253–64.
5. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253–64.]
6. Подагра. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Gout. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/174>.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

- Epub 2016 Jul 25.
7. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun; 72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
8. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr;12(2):61-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f.
9. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2429-32.
10. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout: a placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. Sep-Oct 1974;17(5):609-14. doi: 10.1002/art.1780170517.
11. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2):339-344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467. Epub 2017 May 9.
12. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci*. 2006;11:104-7.
13. Kuritzky L, Panchal R. Gout: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 Dec;24(4):397-401. doi: 10.3109/15360288.2010.526689.
14. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
15. Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jul;17(6):679-86. doi: 10.1111/1756-185X.12266. Epub 2014 Jan 28.
16. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22.
[Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
17. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908. Epub 2012 May 14.
18. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients. *Recent Advances in Gout*. 2019. P. 57-70.
19. Nidorf SM, Thompson PL. Why Colchicine Should Be Considered for Secondary Prevention of Atherosclerosis: An Overview. *Clin Ther*. 2019 Jan;41(1):41-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.016. Epub 2018 Dec 24.
20. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012 Jul; 39(7):1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533. Epub 2012 Jun 1.
21. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22616d3a-2387-4f6a-9c15-a7aa76be1e1b&t=
22. https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_npvp.pdf
23. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=143bab73-c9d6-4da9-a447-9ec6109ebaeb&t=
24. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):462-7. doi: 10.1002/art.40381. Epub 2018 Feb 6.
25. Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: a Retrospective Analysis. *Adv Ther*. 2016 Jul;33(7):1180-98. doi: 10.1007/s12325-016-0346-1. Epub 2016 May 26.
26. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
27. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
28. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract*. 2015 Jul;69(7):757-65. doi: 10.1111/ijcp.12604. Epub 2015 Feb 16.
29. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 17;19(1):6. doi: 10.1186/s13075-016-1211-y.
30. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-15.
[Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective follow-up). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10-15. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.09.2020/1.11.2020/4.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Технология применения различных противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой» (№2020-397-007).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 2020-397-007 «Technology of various anti-inflammatory drugs usage for the prevention of arthritis attacks in patients with gout when urate-lowering therapy is initiated».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита

Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для контроля боли при ревматоидном артрите (РА). Однако многие аспекты терапевтического действия НПВП при РА изучены недостаточно, в частности их влияние на воспалительную активность данного заболевания.

Цель исследования — изучение сравнительной эффективности и безопасности НПВП у больных РА с умеренной и низкой активностью заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 404 пациента с РА, большинство (69%) из которых составляли женщины (средний возраст $58,6 \pm 10,0$ лет) с умеренной и низкой активностью болезни ($DAS28 < 5,1$, в среднем $3,7 \pm 1,5$), исходно имевшие выраженную боль (> 4 см) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см). Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты, в основном метотрексат в дозе 15–25 мг/нед, 8,2% — генно-инженерные биологические препараты, 18,6% — глюкокортикоиды. Всем больным были назначены НПВП в полной терапевтической дозе.

Результаты лечения оценивались через 2 нед, 1, 3 и 6 мес. Критериями эффективности были динамика боли (по ВАШ), общей оценки состояния здоровья (ООСЗ, по ВАШ) и активности РА (по индексу $DAS28$), а также изменение суммарного числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов.

Результаты и обсуждение. Ацеклофенак получали 54,2% больных, нимесулид — 19,8%, мелоксикам — 14,3%, диклофенак — 9,1%, другие НПВП — 2,6%. Через 2 нед боль уменьшилась в среднем с $6,3 \pm 1,2$ до $4,5 \pm 1,5$ см по ВАШ ($p < 0,001$). В дальнейшем выраженность болевых ощущений продолжала снижаться и через 6 мес наблюдения составила $4,0 \pm 1,2$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Похожий результат был отмечен и в отношении ООСЗ, ЧБС и ЧПС: динамика этих показателей по сравнению с исходным уровнем оказалась статистически значимой через 2 нед и спустя 1, 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,05$). На фоне лечения через 3 и 6 мес отмечено статистически значимое снижение активности заболевания по $DAS28$ по сравнению с исходным уровнем до $3,4 \pm 1,1$ ($p = 0,041$) и $3,1 \pm 0,9$ ($p = 0,02$) соответственно.

Эффективность ацеклофенака и других НПВП в отношении боли, ООСЗ, ЧБС, ЧПС и $DAS28$ не различалась. Отмечена лучшая переносимость ацеклофенака по сравнению с другими НПВП: частота диспепсии через 2 нед составила 23,3 и 36,2% соответственно ($p = 0,004$). Артериальная гипертензия и отеки несколько реже выявлялись через 2 нед и 6 мес у пациентов, использовавших ацеклофенак, чем у пациентов, получавших другие НПВП, однако различия были статистически незначимыми.

Заключение. Использование НПВП позволяет эффективно контролировать боль и другие симптомы РА, а также активность по $DAS28$ у пациентов с умеренной или низкой активностью заболевания. Ацеклофенак не уступает другим НПВП по анальгетическому потенциалу и превосходит их по переносимости.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; боль; $DAS28$; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63

Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to control pain in rheumatoid arthritis (RA). However, many aspects of the therapeutic effect of NSAIDs in RA have not been sufficiently studied. In particular, this concerns the effect of NSAIDs on the inflammatory activity of the disease.

Objective: to study the comparative efficacy and safety of NSAIDs in RA patients with moderate and low disease activity.

Patients and methods. The study group consisted of 404 patients with RA, 69% women and 31% men, mean age 58.6 ± 10.0 years, with moderate and low disease activity — DAS28 < 5.1 (mean value 3.7 ± 1.5), who initially had moderate or severe pain: >4 cm on the visual analog scale (VAS) 0–10 cm. All patients received DMARDs, mostly methotrexate 15 to 25 mg weekly, 8.2% biological agents, 18.6% glucocorticoids. All patients were prescribed NSAIDs at the full therapeutic dose. The results of treatment were evaluated after 2 weeks, 1, 3 and 6 months. Criteria of efficacy were the dynamics of pain (10 cm VAS), Patient Global Health (PGH on a 10-cm VAS), the change in the tender joints count (TJC) and swollen joints count (SJC), and dynamics of RA activity (DAS28).

Results and discussion. 54.2% of patients received aceclofenac, 19.8% nimesulide, 14.3% meloxicam, 9.1% diclofenac, 2.6% — other NSAIDs. After 2 weeks, the pain decreased from 6.3 ± 1.2 cm to 4.5 ± 1.5 cm on VAS ($p < 0.001$). The severity of pain continued to decrease further, and after 6 months of observation was 4.0 ± 1.2 ($p < 0.001$, compared with the baseline level). A similar result was observed for the TJC, SJC, and PGH: the dynamics of these indicators, in comparison with the baseline level, was statistically significant after 2 weeks and after 1, 3, and 6 months of observation ($p < 0.05$). There was a decrease in the disease activity by DAS28: from 3.7 ± 1.5 to 3.4 ± 1.1 after 3 months ($p = 0.041$) and 3.1 ± 0.9 after 6 months ($p = 0.02$).

The effectiveness of aceclofenac and other NSAIDs for pain reduction, TJC, SJC, PGH and DAS28 did not differ. The tolerability of aceclofenac was better than of other NSAIDs: the frequency of dyspepsia after 2 weeks was 23.3% and 36.2% ($p = 0.004$). The frequency of arterial hypertension and edema in patients who used aceclofenac, after 2 weeks and 6 months was slightly lower than in patients treated with other NSAIDs, but the difference was not statistically significant.

Conclusion. The use of NSAIDs can effectively control the pain and other symptoms of RA, as well as the disease activity by DAS28 in patients with moderate or low disease activity. Aceclofenac is not inferior to other NSAIDs in analgesic potential and exceeds them in tolerability.

Keywords: rheumatoid arthritis; pain; DAS28; NSAIDs; aceclofenac; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное аутоиммунное заболевание, которым страдает до 0,5–1,0% взрослого населения мира. Основным проявлением РА является хронический деструктивный полиартрит, сопровождающийся выраженной болью, прогрессирующим нарушением функции опорно-двигательного аппарата и значительным ухудшением качества жизни. Системная воспалительная реакция, характерная для этого заболевания, приводит к развитию висцеральной патологии, увеличивающей риск летального исхода [1–3].

Современное лечение РА в соответствии с общепризнанной стратегией «Treat to Target» («Лечение до достижения цели») направлено на максимально быстрое и полное снижение активности заболевания и индукцию ремиссии. Патогенетическая терапия РА основывается на применении фармакологических средств, подавляющих аутоиммунное воспаление: синтетических базисных противовоспалительных препаратов — сБПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также таргетных сБПВП (ингибиторы Янус-киназ). Данная стратегия позволила добиться значительного успеха: в последнее десятилетие существенно уменьшилось число больных с тяжелыми, осложненными формами РА, отмечается тенденция к снижению смертности от этого заболевания [1–3].

Однако, несмотря на использование современных патогенетических препаратов, у многих пациентов с РА даже на фоне низкой воспалительной активности сохраняются умеренная или выраженная боль, повышенная утомляемость, плохое самочувствие и другие ухудшающие качество жизни симптомы. Это связано с комплексным, многофакторным патогенезом данного заболевания, который включает, помимо вызванного аутоиммунной агрессией воспалительного повреждения ткани, дегенеративные процессы (фиброз и неоангиогенез), вторичный остеоартрит (ОА) и

энтезопатии, нарушения биомеханики, поражение соматосенсорной системы (моно- и полиневрит), невропластические изменения (центральная сенситизация), а также психические и психологические проблемы (депрессия, тревожность и катастрофизация) [4–6].

Хроническая боль при РА определяет необходимость применения симптоматических обезболивающих средств. Наиболее рациональным представляется использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетическое действие которых связано с подавлением активации периферических болевых рецепторов, вызванной медиаторами воспаления и провоспалительными цитокинами [1].

В реальной клинической практике именно НПВП являются наиболее востребованным классом анальгетиков, применяемым в комплексном лечении РА, что подтверждает ряд эпидемиологических исследований. А. Steffen и соавт. [7] провели анализ фармакотерапии у 54 896 больных РА, входящих в германский национальный регистр: в течение первого года лечения НПВП получали 64% пациентов и в течение третьего года — примерно 40%. В когорте из 3225 больных РА, которую наблюдали австралийские ученые, 43,6% пациентов регулярно использовали НПВП, а 32,6% — опиоиды; при этом большинство (75,1%) из них принимали сБПВП и ГИБП (55,9%) [8]. Сходные данные представили R. Kimsey и соавт. [9], изучавшие спектр препаратов, назначенных 16 680 пациентам с недавно выявленным РА. Установлено, что НПВП получали 42,2%, а опиоиды — 35,3% пациентов.

Эффективность НПВП для контроля боли при РА оценивалась в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [10]. В ряде работ продемонстрирована способность НПВП улучшать результаты комплексного лечения РА с использованием ГИБП [11]. Тем не менее многие аспекты применения НПВП при этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы (n=404)
Table 1. Clinical characteristics of patients in the study group (n=404)

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	69,0/31,0
Возраст, годы, М±δ Пациенты ≥65 лет, %	58,6±10,0 26,5
РФ+, %	76,7
АЦЦП+, %	81,5
Длительность болезни, годы (Ме, [25-й; 75-й перцентили]) Длительность болезни ≥5 лет, %	6,0 [2,0; 8,0] 34,7
Коморбидность, %: язвенный анамнез диспепсия АГ СД 2-го типа	2,9 17,0 58,2 3,6
Курение, %	17,7
сБПВП, %: метотрексат лефлуномид сульфасалазин ГИБП	65,6 21,8 12,6 8,2
ГК, %	18,6
Прием ингибиторов протонной помпы, %	22,8

Примечание. СД — сахарный диабет.

заболевании изучены недостаточно. В первую очередь это касается оценки влияния НПВП на активность РА, а также определения риска класс-специфических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, характерных для этого класса анальгетиков.

Целью настоящего исследования было изучение терапевтического потенциала и безопасности длительного применения НПВП у больных с умеренной или низкой активностью РА.

Пациенты и методы. В настоящей работе использованы данные открытого наблюдательного исследования АЭЛИТА (Анальгетики: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), в котором оценивалось применение обезболивающих препаратов при РА, ОА и анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Исследуемую группу составили 404 больных РА (69% женщин и 31% мужчин, средний возраст 58,6±10,0 лет) с умеренной и низкой воспалительной активностью (DAS28 <5,1, в среднем 3,7±1,5), исходно имевших выраженную боль (>4 см) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см, где 0 — отсутствие боли, а 10 — максимально выраженная боль).

Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Большинство пациентов составляли женщины средней и старшей возрастной группы, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с развернутой клинической стадией РА, умеренной или низкой активностью по DAS28. Большинство больных имели коморбидные заболевания, наиболее часто — артериальную гипертензию — АГ (58,2%).

Все пациенты получали сБПВП: большинство (65,6%) — метотрексат в дозе от 15 до 25 мг/нед и меньшая часть (18,6%) — глюкокортикоиды (ГК).

Всем больным были назначены НПВП в полной терапевтической дозе. Поскольку исследование носило открытый наблюдательный характер, решение об использовании конкретного НПВП принимал лечащий врач в зависимости от клинической ситуации, наличия коморбидных заболеваний и факторов риска развития нежелательных реакций (НР). При выборе анальгетической терапии лечащим врачам предлагалось использовать национальные рекомендации по рациональному применению НПВП, инструкции производителей препаратов, а также алгоритм выбора обезболивающей терапии при скелетно-мышечных заболеваниях АЛИСА, показавший эффективность в предшествующих исследованиях [12].

Результаты применения НПВП оценивались через 2 нед, 1, 3 и 6 мес. Критериями эффективности лечения служили: динамика выраженности боли (по ВАШ), общей оценки состояния здоровья (ООСЗ, по ВАШ) и активности РА (по индексу DAS28), изменение суммарного числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28.

Безопасность лечения определяли по частоте всех НР, которые возникали в течение 6 мес наблюдения.

Информация из исследовательских карт была использована для создания единой компьютерной базы данных и последующего статистического анализа. Математическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде М±δ, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й и 75-й перцентили]), качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применяли критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, при сравнении качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты. Большинство пациентов, включенных в исследование, получали ацеклофенак (54,2%), остальные — нимесулид (19,8%), мелоксикам (14,3%), диклофенак (9,1%) и другие НПВП (2,6%). Характеристика терапии НПВП в течение 6 мес наблюдения представлена в табл. 2. Через 6 мес по разным причинам из исследования вышли 92 (22,8%) пациента: вследствие НР — 19 (4,7%), недостаточного эффекта — 12 (2,9%), полного или почти полного купирования боли — 26 (6,4%), отказались от участия в исследовании и не явились на контрольные визиты 35 (8,7%). Если в первые 4 нед более половины больных регулярно принимали НПВП, то через 3 и 6 мес большинство из них перешли на использование этих препаратов в режиме «по

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

требованию» (<3 раз в неделю), что определялось существенным улучшением и достаточно эффективным контролем боли.

На фоне приема НПВП у большинства пациентов отмечалось значительное улучшение состояния: через 2 нед интенсивность боли в среднем уменьшилась с $6,3 \pm 1,2$ до $4,5 \pm 1,5$ см по ВАШ (на $27,4 \pm 12,6\%$ по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,001$). В дальнейшем выраженность болевых ощущений продолжала снижаться и через 6 мес наблюдения составила $4,0 \pm 1,2$ см

Таблица 2. Характеристика терапии НПВП
Table 2. Characteristics of NSAIDs therapy

Показатель	Срок наблюдения			
	2 нед	1 мес	3 мес	6 мес
Число больных, находящихся под наблюдением, n	404	367	338	312
Прием НПВП, %:				
постоянный	83,6	54,8	24,3	15,1
в режиме «по требованию»	8,7	40,0	73,6	82,3
Причины отмены НПВП, %:				
НР	7,7	5,2	2,1	2,6
недостаточный эффект	2,7	1,4	0,9	1,0
значительное улучшение	2,0	1,1	0	0
	3,0	2,7	1,2	1,6

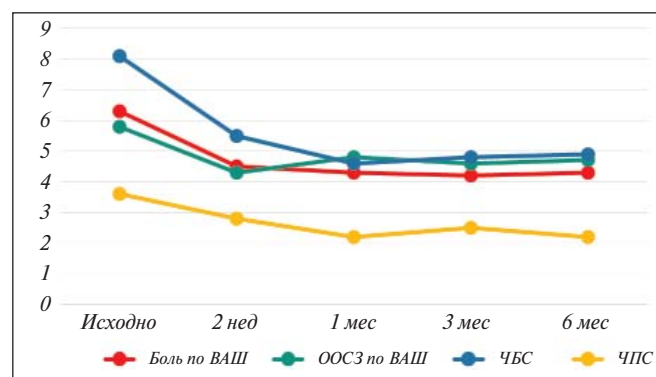


Рис. 1. Динамика клинических проявлений РА
Fig. 1. RA clinical manifestations dynamics

($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Аналогичный результат был отмечен в отношении ООСЗ, ЧБС и ЧПС: динамика этих показателей по сравнению с исходным уровнем оказалась статистически значимой через 2 нед и спустя 1, 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,05$; рис. 1).

На фоне лечения зарегистрировано статистически значимое снижение активности заболевания по DAS28 по сравнению с исходным уровнем: до $3,4 \pm 1,1$ ($p = 0,041$) и $3,1 \pm 0,9$ ($p = 0,02$) через 3 и 6 мес соответственно (рис. 2).

Как указано выше, лишь 2,9% больных РА прекратили прием НПВП из-за неэффективности. У 51 (12,6%) пациента в течение 6 мес наблюдения возникло обострение артрита, потребовавшее локального (внутрисуставного) введения ГК.

Переносимость терапии в целом была хорошей. Наиболее часто НР отмечались после первых 2 нед приема НПВП: диспепсия (гастралгии, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии) — у 29,2%, АГ — у 5,9%, периферические отеки — у 1,0%. К 6-му месяцу наблюдения эти НР выявлены у 5,8; 1,6 и 0% пациентов соответственно. Причинами прерывания терапии НПВП у 19 больных стала выраженная диспепсия (13 случаев), язва желудка (3) и стойкая АГ (3). Не отмечено серьезных осложнений, потребовавших госпитализации, в том числе летальных исходов. НР купировались приемом ингибиторов протонной помпы, антацидными препаратами, прокинетики, назначением или коррекцией антигипертензивной терапии.

Мы провели сравнение эффективности и безопасности ацеклофенака, который был назначен большинству пациентов с РА, и других НПВП. Значимых различий в уменьшении выраженности боли не выявлено: на фоне приема аце-

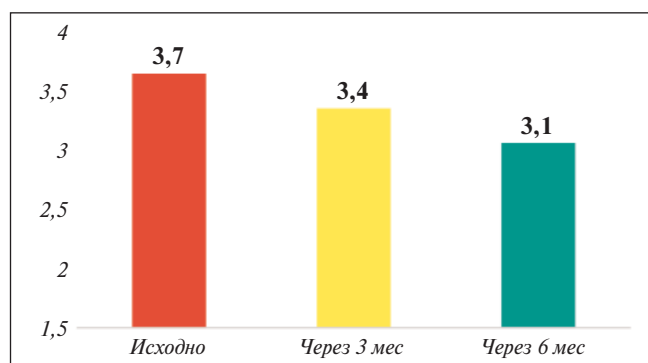


Рис. 2. Динамика активности РА (DAS28)
Fig. 2. RA activity dynamics (DAS28)

клофенака средняя интенсивность боли через 2 нед снижалась с $6,5 \pm 1,4$ до $4,3 \pm 1,6$ см, а через 6 мес — до $3,9 \pm 2,1$ см, на фоне приема других НПВП — с $6,2 \pm 2,2$ до $4,5 \pm 1,7$ см и $4,1 \pm 2,6$ см соответственно ($p > 0,05$). При лечении ацеклофенаком активность РА по DAS28 через 3 и 6 мес уменьшилась с $3,5 \pm 1,3$ до $3,2 \pm 1,2$ и $3,3 \pm 1,6$ соответственно, а при использовании других НПВП — с $3,8 \pm 1,6$ до $3,5 \pm 1,1$ и $3,0 \pm 1,8$ соответственно. Различия в динамике DAS28 у пациентов, получавших ацеклофенак и другие НПВП, через 2 нед и 6 мес было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Переносимость ацеклофенака оказалась лучше, чем других НПВП (рис. 3) — через 2 нед его приема частота диспепсии была статистически значимо ниже ($p = 0,004$). АГ и отеки при использовании ацеклофенака через 2 нед и 6 мес встречались реже, чем у пациентов, получавших другие НПВП, однако различия были статистически незначимыми. У больных, принимавших ацеклофенак, не отмечено случаев развития язвы желудка.

Обсуждение. Согласно полученным данным, применение НПВП позволяет успешно контролировать симптомы РА у большинства пациентов с низкой и умеренной активностью заболевания. Использование НПВП в течение 2 нед привело к снижению интенсивности боли в среднем на четверть по сравнению с исходным уровнем. В дальнейшем на фоне длительного регулярного (у меньшей части пациентов) или в режиме «по требованию» (у большинства больных) приема НПВП наблюдалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли, ООСЗ, ЧБС и ЧПС. При этом в преобладающем числе случаев активность РА значимо снизилась и сохранялась в течение 6 мес на низком уровне.

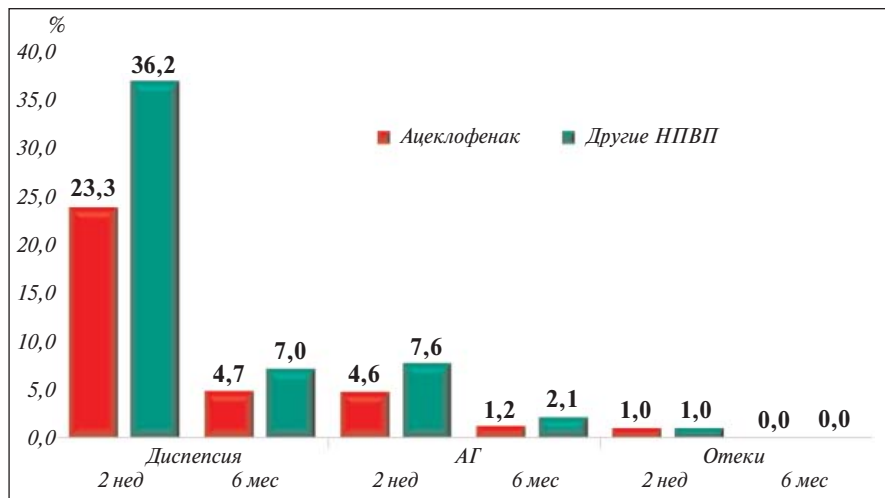


Рис. 3. Сравнение частоты НР на фоне приема ацеклофенака и других НПВП

Fig. 3. Comparison of the adverse events frequency in aceclofenac group and other NSAIDs group

Конечно, хороший терапевтический результат, отмеченный в настоящем исследовании, не следует связывать лишь с действием НПВП. Все больные получали сБВПП, часть пациентов — пероральные и локальные ГК. Мы предполагаем, что использование НПВП обеспечило значительное улучшение на первом этапе наблюдения (2 нед), а в последующем хороший контроль симптомов и активности РА являлся результатом комплексной терапии.

Следует также учесть, что многие пациенты прервали участие в исследовании по разным причинам, в том числе из-за неэффективности терапии.

По данным литературы, оценка эффективности НПВП при РА носит противоречивый характер. В ряде исследований показано, что НПВП снижают боль и активность РА, однако отличие их эффекта от действия плацебо относительно небольшое. Так, M. Fidahic и соавт. [10] провели метаанализ 8 РКИ продолжительностью от 4 до 24 нед ($n=3988$), внесенных в Кохрановскую библиотеку, в которых сравнивалась эффективность целекоксиба и плацебо при РА. Было выявлено, что суммарное уменьшение боли на фоне приема целекоксиба в дозе 200–400 мг/сут превышало эффект плацебо лишь на 11% (95% доверительный интервал, ДИ 8–14). K. Viskham и соавт. [13] проанализировали данные 2 РКИ, в которых сравнивался эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг с плацебо у 1404 больных РА. Через 6 нед у пациентов, принимавших эторикоксиб 60 и 90 мг, уровень DAS28 снизился на 1,39 (95% ДИ 1,30–1,48) и 1,37 (95% ДИ 1,26–1,48) пунктов; это снижение оказалось статистически значимым ($p<0,05$), но не намного превосходило действие плацебо, на фоне приема которого DAS28 уменьшился на 1,10 (95% ДИ 0,90–1,29) пункта. При этом динамика интенсивности боли при терапии эторикоксибом 60 и 90 мг составила 28,25 (95% ДИ 26,44–30,05) и 30,96 (95% ДИ 28,79–33,13) мм по ВАШ соответственно, а при использовании плацебо — 20,26 (95% ДИ 16,48 – 24,04) мм ($p<0,001$).

Интересные данные приводят S. Тагг и соавт. [14], которые на основании метаанализа 19 РКИ показали, что использование НПВП при РА не влияет на уровень СРБ: в среднем стандартизированное отличие средних для этого показателя активности болезни составило 0,01 (95% ДИ -0,03–0,06;

$p=0,62$). В то же время в крупных наблюдательных исследованиях установлена высокая эффективность НПВП в отношении контроля симптомов РА. Так, хороший потенциал НПВП был продемонстрирован C.G. Langdon и соавт. [15], которые оценивали лечебное действие теноксикама у 2963 больных РА и ОА в течение 12 мес: если в начале исследования умеренную/сильную боль испытывали 78% пациентов, то через 3 мес — уже 30%, а через 12 мес — всего 22%. Эффективность НПВП при РА подтверждают данные крупного многоцентрового 12-недельного исследования B.J. Lister и соавт. [16], включавшего 2029 больных РА, получавших набуметин, диклофенак, напроксен, пироксикам и ибупрофен. Существенное улучшение на фоне приема этих НПВП было отмечено у 37, 34, 30, 28 и

23% пациентов соответственно.

Наши данные указывают на хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал ацеклофенака (Аэртал®), который с успехом используется в клинической практике при различных ревматических заболеваниях. Эффективность ацеклофенака при РА подтверждена серией хорошо организованных РКИ, в которых этот препарат сравнивался с другими НПВП [17, 18]. Так, D. Kornasoff и соавт. [19] изучали действие ацеклофенака 200 мг/сут и индометацина 150 мг/сут у 219 больных РА. Через 12 нед снижение интенсивности боли на фоне их приема составило соответственно 65,3 и 67,1% по сравнению с исходным уровнем. В исследовании F. Perez-Ruiz и соавт. [20] оценивался эффект ацеклофенака и теноксикама у 292 больных РА. Через 3 мес лечения в группе ацеклофенака боль (по ВАШ) уменьшилась с 63 ± 13 до 42 ± 21 мм ($p<0,01$), а в группе теноксикама — с 62 ± 14 до 39 ± 23 мм ($p<0,01$). Похожие данные были получены E. Martin-Mola и соавт. [21] при сравнении ацеклофенака с кетопрофеном у 167 больных РА. Через 3 мес наблюдения в группе ацеклофенака боль уменьшилась с $68,4\pm14,4$ до $48,1\pm24,9$ мм ($p<0,001$), в группе кетопрофена — с $67,7\pm15,9$ до $48,4\pm25,9$ мм ($p<0,001$). Индекс Ричи (общее ЧБС при оценке интенсивности боли в каждом суставе от 0 до 3) снизился с $24,4\pm12,7$ до $17,9\pm11,3$ и с $23,1\pm12,2$ до $18,7\pm12,1$ соответственно.

Полученные нами результаты совпадают с ранее опубликованными данными. Так, на фоне приема ацеклофенака зарегистрировано существенное улучшение состояния больных РА, которое выражалось в снижении боли, ООСЗ, ЧБС, ЧПС и DAS28. По эффективности ацеклофенак не отличался от других НПВП, но его переносимость была существенно лучше, прежде всего в отношении меньшей частоты развития диспепсии. Наши данные согласуются с результатами международных исследований, в частности метаанализа 13 РКИ, в которых ацеклофенак сопоставлялся с другими НПВП ($n=3574$), а также оценивалась частота НР при использовании 10 разных НПВП ($n=142\,776$) [22]. Было установлено, что общая частота осложнений со стороны ЖКТ и связанных с ними эпизодов прерывания лечения была статистически значимо меньше на фоне приема ацеклофенака.

Низкий риск серьезных НР — важнейшее достоинство ацеклофенака. Так, в рамках общеевропейского проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) был проведен метаанализ серии масштабных популяционных исследований, в которых изучалась частота желудочно-кишечных кровотечений и кардиоваскулярных катастроф при использовании различных НПВП. Было отмечено, что применение ацеклофенака ассоциировалось с самым низким среди всех препаратов этой группы риском таких кровотечений (относительный риск, ОР 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [23]. Также исполь-

зование препарата сопровождалось очень низким риском развития инфаркта миокарда (ОР 1,04; 95% ДИ 0,9–1,19) [24].

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность широкого применения НПВП у пациентов с РА. Комплексная терапия РА, включающая НПВП, позволяет успешно контролировать симптомы и воспалительную активность заболевания. Ацеклофенак, обладающий хорошим анальгетическим потенциалом и профилем безопасности, представляется препаратом выбора для лечения РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
2. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
3. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
4. Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439.
5. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 May;15(5):541-52. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675. Epub 2019 Feb 11.
6. Vergne-Salle P, Pouplin S, Trouvin A, et al. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *Eur J Pain.* 2020 Nov;24(10):1979-89. doi: 10.1002/ejp.1651. Epub 2020 Sep 11.
7. Steffen A, Holstiege J, Klimke K, et al. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. *Rheumatol Int.* 2018 Nov;38(11):2111-20. doi: 10.1007/s00296-018-4161-7. Epub 2018 Oct 10.
8. Black RJ, Richards B, Lester S, et al. Factors associated with commencing and ceasing opioid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):351-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.003
9. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, et al. Delay in initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Apr;48(5):821-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.003.
10. Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
11. Kvien T, Greenwald M, Peloso P, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 13;16:26. doi: 10.1186/s12891-015-0468-7.
12. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Цурган АВ, Гонтаренко НА. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). Терапевтический архив. 2017;(12):175-84. [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NA. Acute/subacute musculoskeletal pain therapy: results of ATUSA observational study (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm). *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;(12):175-84. (In Russ.)].
13. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0.
14. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3511-21. doi: 10.1002/art.34644.
15. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res.* Nov-Dec 1990;18(6):489-96. doi: 10.1177/030006059001800607.
16. Lister BJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1993 Aug 9;95(2A):2S-9S. doi: 10.1016/0002-9343(93)90390-b.
17. Hunter JA, Parnham MJ, Balaguer XG. Aceclofenac in rheumatoid arthritis: a useful and novel anti-inflammatory. *Clin Rheumatol.* 1996 Jul;15(4):329-34. doi: 10.1007/BF02230353.
18. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15. doi: 10.1185/0300799509110491.
19. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;15(6):225-30. doi: 10.1007/BF00290375.
20. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga J, et al. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996 Sep;15(5):473-7. doi: 10.1007/BF02229644.
21. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1995;15(3):111-6. doi: 10.1007/BF00302127.
22. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
23. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
24. Masclee GM, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2021/28.03.2021/29.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Фиброзирующая артропатия при ювенильной склеродермии

Дибров Д.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

К группе склеродермических болезней относится ряд нозологий, основным признаком которых является уплотнение кожи. Склеродермия — яркий представитель этих заболеваний, характеризующихся избыточным синтезом и отложением коллагена в органах и тканях.

Описана больная ювенильной системной склеродермией с индурацией кожи и подлежащих тканей, а также стойкими контрактурами крупных суставов с детского возраста. На этом клиническом примере рассматриваются особенности течения и дифференциальная диагностика системной и ограниченной (очаговой) склеродермии и склеродермоподобных состояний у пациентов детского возраста. Показаны возможности подбора патогенетической терапии, направленной на улучшение качества жизни пациентов с уже сформированным фенотипом заболевания.

Ключевые слова: ювенильная форма склеродермии; течение; дифференциальная диагностика; фиброзирующая артропатия.

Контакты: Данил Алексеевич Дибров; dibrov95@gmail.com

Для ссылки: Дибров ДА, Старовойтова МН, Десинова ОВ. Фиброзирующая артропатия при ювенильной склеродермии. Современная ревматология. 2021;15(2):64–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-64-68

Fibrosing arthropathy in juvenile scleroderma
Dibrov D.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The group of scleroderma diseases includes a number of clinical entities, the main symptom of which is skin tightening. Scleroderma is a prominent example of these diseases, characterized by excessive synthesis and deposition of collagen in organs and tissues.

A patient with juvenile systemic scleroderma with induration of the skin and underlying tissues, and persistent contractures of large joints since childhood, is described. This clinical example illustrates disease course peculiarities and differential diagnosis of systemic and limited (focal) scleroderma and scleroderma-like conditions in pediatric patients. The feasibility of pathogenetic therapy aimed at improving patient's the quality of life with formed disease phenotype is shown.

Key words: juvenile form of scleroderma; disease course; differential diagnostics; fibrosing arthropathy.

Contact: Danil Alekseevich Dibrov; dibrov95@gmail.com

For reference: Dibrov DA, Starovoitova MN, Desinova OV. Fibrosing arthropathy in juvenile scleroderma. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):64–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-64-68

К группе склеродермических болезней отнесен ряд нозологий, основным признаком которых является уплотнение кожи. Склеродермия является ярким представителем этих заболеваний, характеризующихся избыточным синтезом и отложением коллагена в органах и тканях. Выделяют две основные формы склеродермии: системную и ограниченную (очаговую), каждая из которых имеет ювенильный субтип, характеризующийся специфическим течением. Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и внутренних органах [1]. Этиопатогенетические механизмы развития ССД в настоящее время окончательно не установлены, однако отмечена стадийность течения заболевания, когда на ранней стадии формируются

провоспалительные иммунологические нарушения, впоследствии перетекающие в эндотелиальную дисфункцию и необратимые фиброзные изменения [2].

Ювенильная ССД — редкое заболевание, которое, по данным английских и финских исследователей, встречается в 0,27–0,5 случаев на 1 млн детей ежегодно [3, 4]. Для диагностики ювенильной формы ССД используются классификационные критерии PRES/ACR/EULAR (Paediatric Rheumatology European Society — Европейское общество педиатрической ревматологии, American College of Rheumatology — Американская коллегия ревматологов, European League against Rheumatism — Европейская антиревматическая лига) 2007 г. (табл. 1) [5]. При установлении диагноза необходимы 1 основной критерий (склероз или индурация кожи проксимальнее пястно-фаланговых суставов) и минимум 2 дополнительных критерия. Данные критерии обладают высокой специфичностью, но при их использовании возможна гиподиагностика заболе-

Таблица 1. Диагностические критерии ювенильной ССД PRES/ACR/EULAR 2007 г.
Table 1. Diagnostic criteria for juvenile systemic sclerosis PRES/ACR/EULAR 2007

Критерий	Признак
Основной	Проксимальное уплотнение кожи
Дополнительные:	
кожные	Склеродактилия
сосудистые	Феномен Рейно, капилляроскопические нарушения, дигитальные язвочки
респираторные	Интерстициальное поражение легких, снижение DLCO, легочная артериальная гипертензия
кардиологические	Аритмия, сердечная недостаточность
ренальные	Гипертонический почечный криз, впервые возникшая артериальная гипертензия
суставно-мышечные	Крепитация сухожилий, артрит, миозит
гастроинтестинальные	Дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс
неврологические	Невропатия, синдром запястного канала
иммунологические	АНФ, АЦА, a-Scl70, a-RNA к полимеразе I или III, anti-PM-Scl, антитела к антифибриллину, антифибриллину

Примечание. DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; АНФ – антинуклеарный фактор; АЦА – антицентромерные антитела; a-Scl70 – антитела к антигену Scl70; a-RNA – антитела к РНК; anti-PM-Scl – антитела к экзосомам.

вания на ранних стадиях, поэтому целесообразно дополнительное привлечение критериев ACR/EULAR 2013 г., разработанных для ранней диагностики ССД у взрослых (табл. 2) [6].

Отличиями ювенильной формы ССД являются менее выраженное поражение внутренних органов, частое вовлечение суставов, мышц и более благоприятный прогноз [7, 8]. В детском возрасте заболевание дебютирует с феномена Рейно, дигитальных язвочек, артрита и миозита, при оценке иммунологических параметров отмечается склонность к overlap-синдромам, чаще выявляются антитела к U1-рибонуклеопротейну (U1-RNP), анти-PM-Scl, в то время как АЦА встречаются реже, чем у взрослых [9, 10]. Поражение сердца и почек наблюдается у небольшого числа детей с ювенильной ССД, однако главным фактором, определяющим смертность, считаются кардиомиопатия и перикардит [9]. Согласно данным российских исследований, для ювенильной ССД характерны очаговое поражение кожи различной локализации (55%); локализованные нарушения пигментации (гипер- и депигментация); полиморфизм клинических проявлений и течения; поражение опорно-двигательного аппарата с тенденцией к развитию контрактур и мышечной атрофии; наличие дефектов развития костей; преобладание периферической симптоматики над висцеральной; медленное, постепенное развитие проявлений. При ярко выраженном очаговом поражении кожи умеренные системные признаки заболевания нередко не учитываются как при установлении диагноза, так и при назначении терапии [11].

Терапевтические подходы к лечению ювенильной формы ССД существенно не отличаются от таковых у взрослых, так как заболевание встречается редко и к настоящему времени проведено недостаточно исследований у пациентов детского возраста [12].

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 30 лет, поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в августе 2020 г. с жалобами на диффузное уплотнение кожи, сгибательные контрактуры плечевых, локтевых, тазобедренных, коленных суставов и изжогу.

Из анамнеза известно, что пациентка больна с 3-летнего возраста (1993 г.), когда появились прогрессирующее уплотнение кожи, уменьшение амплитуды движений в крупных суставах, контрактуры. Феномена Рейно, артритов или болезненности в суставах не отмечалось. С 1996 г. наблюдалась в клинике детских болезней с диагнозом: «системная склеродермия с поражением кожи, подкожной жировой клетчатки, желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода)». Проводимая терапия преднизолоном в низких дозах и Д-пеницилламином была неэффективна. С 2002 г. пациентка не обследовалась и не лечилась, динамики заболевания не отмечалось. В 2007 г. впервые обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой.

На момент обращения ранее установленный диагноз ССД вызвал сомнения, было заподозрено склеродермоподобное состояние и рекомендовано дообследование в рамках дифференциальной диагностики для исключения фенилкетонурии, гликогенозов, мукополисахаридоза и первичного амилоидоза. Пациентка обследована в ФГБНУ «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, убедительных данных в пользу гликогеноза, мукополисахаридоза, порфирии не получено. При гистологическом исследовании биоптата кожи с участком подкожной жировой клетчатки и небольшим фрагментом мышечной ткани амилоид не обнаружен, однако отмечен характерный для склеродермии тип изменений: очаговая вакуолярная дистрофия кератиноцитов, скудная инфильтрация лимфоцитов и гистиоцитов вокруг сосудов, уплотнение и гиалиноз коллагеновых волокон средних и глубоких отделов дермы различной степени выраженности, инфильтрация фибробластами по ходу коллагеновых волокон, атрофия придатков кожи. После завершения дифференциально-диагностического поиска установлен диагноз ССД с ювенильным началом. Проводилась сосудистая терапия, длительное время сохранялась низкая активность заболевания. С 2014 г. пациентка отметила выраженную изжогу. При фиброгастродуоденоскопии (август 2020 г.) обнаружен пищевод Барретта.

При осмотре: пациентка маленького роста (142 см), отмечается пропорциональное укорочение длины конечностей из-за нарушения развития костей, что обусловлено ранним началом заболевания. Обращают на себя внимание уплотнение кожи туловища и конечностей (модифицированный кожный счет Родмана 10 баллов), выраженная индурация подлежащих к коже тканей и мышц; контрактуры локтевых, плечевых, тазобедренных и коленных суставов (см. рисунок, а, б).

При обследовании выявлен АНФ-Нер2 в титре 1/320; a-Scl70, АЦА и a-RNP70 были отрицательные. В общем анализе

крови обнаружены лейкопения ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) и анемия легкой степени тяжести ($\text{Hb } 112 \text{ г/л}$). По данным УЗИ тазобедренных суставов определялись бурсит большого вертела бедренной кости с двух сторон, левосторонний коксит (жидкость в шеечно-капсулярном пространстве $10,2 \text{ мм}$ при норме до 7 мм). При КТ, ЭхоКГ и электрокардиографии изменений в легких, нарушений ритма и проводимости сердца не выявлено. Установлен диагноз: ССД, ювенильная (по началу), хроническое течение: диффузная индурация мягких тканей, контрактуры крупных суставов, гипотония пищевода, иммунологические нарушения (АНФ-Нер2 положительный). Назначен метотрексат (МТ) в дозе 15 мг перорально 1 раз в неделю, выбор МТ был обусловлен преимущественным поражением кожи и суставов.

Обсуждение. У пациентки была диагностирована ССД с ювенильным началом на основании критериев PRES/ACR/EULAR 2007 г.: имелись проксимальное уплотнение кожи, артрит (коксит), сформированные контрактуры, гастроэзофагеальный рефлюкс и повышение уровня АНФ. Особенностью данного клинического случая является отсутствие характерных для ССД синдрома Рейно, интерстициального поражения легких и специфических антител, однако использование классификационных критериев ACR/EULAR 2013 г. позволяет установить диагноз при наличии только одного проксимального уплотнения кожи, после исключения склеродермоподобных состояний. Также у пациентки в анамнезе отмечен феномен «сухого синовита», при котором происходит формирование контрактур в отсутствие ярко выраженной симптоматики артрита. «Сухой синовит» в раннем возрасте может встречаться при генетически детерминированных состояниях (нейромышечные нарушения, мукополисахаридозы, гликогенозы) и при аутоиммунных заболеваниях (ювенильный идиопатический артрит, ювенильный дерматомиозит, ювенильная ССД). Таким образом, в рамках дифференциального диагноза у нашей пациентки можно рассматривать редкие формы ограниченной склеродермии и склеродермоподобные состояния по типу синдрома жесткой кожи (stiff skin syndrome).

Для уточнения у пациентки причин выраженной индурации подлежащих к коже тканей представляют интерес заболевания из группы глубокой очаговой склеродермии. В группу глу-

Таблица 2. Диагностические критерии ССД ACR/EULAR 2013 г.
Table 2. Diagnostic criteria for systemic sclerosis ACR/EULAR 2013

Критерий	Признак	Счет
Уплотнение кожи обеих кистей проксимальнее пястно-фаланговых суставов		9
Уплотнение кожи пальцев кистей	Отек кистей Склеродактилия дистальнее пястно-фаланговых суставов	2 4
Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
Телеангиоэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
Поражение легких	Легочная артериальная гипертензия по данным ЭхоКГ или интерстициальное поражение легких по данным КТ	2
Феномен Рейно		3
Склеродермические антитела	a-ScI70, АЦА, a-RNA к полимеразе III	3

Для установления диагноза ССД необходимо набрать 9 баллов, при этом признаки поражения в одном критерии не суммируются, а оцениваются по высшему баллу.

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; КТ — компьютерная томография.

бокой очаговой склеродермии включены morphea profunda, диффузный эозинофильный фасциит и инвалидизирующая пансклеротическая локализованная склеродермия детей, которые объединены по принципу поражения глубоких



Пациентка К., 30 лет, контрактуры локтевых, плечевых, тазобедренных и коленных суставов (а, б)
Patient K., 30 years, contractures of the elbow, shoulder, hip and knee joints (a, b)

слоев кожи, подкожной жировой клетчатки и мышечных фасций. *Morphea profunda* — заболевание с генерализованным симметричным образованием гладких гиперпигментированных склеротических бляшек с глубиной поражения, достигающей мышечной ткани [13]. При *диффузном эозинофильном фасциите* происходит инфильтрация фасций эозинофилами с быстрым переходом от воспалительной стадии к склеротической, что обусловлено формированием фиброзных связок между фасцией и дермой, пронизывающих подкожную жировую клетчатку. Клинически это проявляется фазой эритемы и отека конечностей с последующим переходом в уплотнение кожи и индурацию подкожных тканей. В период высокой активности заболевания в анализах крови выявляются эозинофилия, гипергаммаглобулинемия, увеличение СОЭ и уровня СРБ, однако отсутствие изменений не является поводом для исключения диагноза, так как они могут быть непостоянными [13]. *Инвалидизирующая пансклеротическая локализованная склеродермия детей* — наиболее тяжелый подтип глубокой ограниченной склеродермии, при котором в возрасте до 14 лет быстро развивается глубокий кожный фиброз, захватывающий также подлежащие ткани: подкожную жировую клетчатку, фасции, мышцы и кости. Заболевание характеризуется стремительным рефрактерным к терапии течением с развитием от небольших бляшек на туловище и конечностях до диффузного поражения тела с образованием язвенных дефектов и контрактур. При этом у некоторых пациентов отмечались висцеральные проявления в виде гипотонии пищевода и снижения диффузионной способности легких, а также лабораторные нарушения: позитивный АНФ, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и повышение уровня СРБ [14]. Инвалидизирующая пансклеротическая локализованная склеродермия детей характеризуется неблагоприятным прогнозом вследствие частого образования длительно незаживающих язв на фоне уплотнения и нарушения трофики кожи и развитием септических осложнений, а также затяжных пневмоний в результате нарушения вентиляции легких из-за поражения кожи и мышц грудной клетки. Более медленное развитие симптомов, а также отсутствие прогрессирования уплотнения кожи на протяжении длительного времени позволили исключить этот диагноз у нашей пациентки.

Е. Merlin и соавт. [15] описали два случая *локализованной кольцевидной склеродермии* у детей, при которой в дебюте заболевания на фоне «сухого синовита» сформировались контрактуры межфаланговых, лучезапястных, тазобедренных, коленных и голеностопных суставов, а затем возникли кожные проявления в виде бляшек на спине и нижних конечностях. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о том, что в контексте склеродермической группы заболеваний объединяющую роль могут играть не только кожные прояв-

ления, но и феномен фиброзирующей артропатии, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. У нашей пациентки не было четко отграниченных склеродермических бляшек, отмечалось диффузное уплотнение кожи наряду с висцеральной патологией, поэтому диагноз укладывался в рамки системного заболевания.

Ввиду преобладания фиброзных изменений кожи и суставов проводился дифференциальный диагноз с *синдромом жесткой кожи*. Синдром жесткой кожи — невоспалительное фиброзирующее заболевание с вовлечением кожи, часто сопровождающееся образованием контрактур верхних и нижних конечностей. На данный момент в мире зарегистрировано 52 таких пациента [16]. В описанных клинических наблюдениях у больных с раннего возраста отмечалось постепенное неуклонное развитие фиброза дермы и подлежащих тканей с поражением фасций и последующим вовлечением суставов, обычно плечевого и тазового пояса, с образованием стойких контрактур. В половине случаев выявлялся легкий гипертрихоз на бедрах. Висцеральные и иммунологические нарушения отсутствовали [17]. В биоптатах кожи пораженных областей признаков воспаления не обнаруживали, определялось увеличение количества фибробластов и кластеров адипоцитов, «запертых» уплотненными коллагеновыми волокнами [18]. Патогенез синдрома жесткой кожи недостаточно изучен, однако при исследовании семейных форм была сформирована гипотеза о мутации в гене *FBN1* (fibrillin 1), кодирующем белок фибриллин 1, вследствие чего происходит избыточная активация трансформирующего фактора роста β (TGFβ), приводящая к дисрегуляции фибротических процессов в тканях [19]. В представленном нами клиническом случае при биопсии кожи и подлежащих тканей выявлена инфильтрация лимфоцитов и гистиоцитов вокруг сосудов, при этом отсутствовал характерный паттерн «запертых» кластеров адипоцитов, имелись висцеральные поражения и иммунологические нарушения, что позволило исключить диагноз синдрома жесткой кожи.

Заключение. ССД с началом до 16 лет имеет клинические особенности, которые сохраняются у взрослых больных и формируют своеобразный облик ювенильной формы. Ввиду явных отличий ССД с ювенильным началом от классических форм заболевания необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения характерной картины болезни, начавшейся в детском возрасте, и разработки подробных алгоритмов ее ранней диагностики. Также представляется перспективным изучение эффективности стратегий патогенетической терапии ювенильных форм ССД с акцентом на клинические признаки и иммунологические параметры, что позволит избежать формирования стойких функциональных нарушений и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. С. 144. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 144].
2. Stevens AM, Torok KS, Li SC, et al.

- Immunopathogenesis of juvenile systemic sclerosis. *Front. Immunol.* 2019 Jun 25;10:1352. doi: 10.3389/fimmu.2019.01352.
3. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):213–8. doi: 10.1002/acr.20070.

4. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, et al. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol.* 1994 Nov; 21(11):2143–6.
5. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of

- Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar 15;57(2):203-12. doi: 10.1002/art.22551.
6. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098.
7. La Torre F, Martini G, Russo R, et al. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4143-50. doi: 10.1002/art.34652.
8. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006 May;33(5):1004-13.
9. Martini G, Vittadello F, Kasapcopur O, et al. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Feb;48(2):119-22. doi: 10.1093/rheumatology/ken388. Epub 2008 Oct 14.
10. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multinational survey. *Rheumatology (Oxford).* 2000 May;39(5):556-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.556.
11. Старовойтова МН, Гусева НГ, Десинова ОВ. Субтипы ювенильной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2001;39(2):73-9. [Starovoitova MN, Guseva NG, Desinova OV. Subtypes of juvenile scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2001;39(2):73-9. (In Russ.)].
12. Zulian F, Tirelli F. Treatment in Juvenile Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Jun 26;22(8):45. doi: 10.1007/s11926-020-00910-x.
13. Bielsa I, Ariza, A. Deep Morphea. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2007 Jun;26(2):90-5. doi: 10.1016/j.sder.2007.02.005.
14. Diaz-Perez JL, Connolly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol.* 1980 Feb;116(2):169-73.
15. Merlin E, Breton S, Fraitag S, et al. Fibrous Arthropathy Associated with Morphea: A New Cause of Diffuse Acquired Joint Contractures. *Pediatrics.* 2017 Oct;140(4):e20161899. doi: 10.1542/peds.2016-1899.
16. Myers KL, Mir A, Schaffer JV, et al. Segmental stiff skin syndrome (SSS): A distinct clinical entity. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jul;75(1):163-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.038.
17. Varju C, Kumanovics G, Czirkak L, et al. Scleroderma-like syndromes: Great imitators. *Clin Dermatol.* 2020 Mar-Apr;38(2):235-49. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.010.
18. McCalmont TH, Gilliam AE. A subcutaneous lattice-like array of thick collagen is a clue to the diagnosis of stiff skin syndrome. *J Cutan Pathol.* 2012 Jan;39(1):2-4. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01845_2.x.
19. Loeys BL, Gerber EE, Riebert-Johnson D, et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: Stiff skin syndrome. *Sci Transl Med.* 2010 Mar 17;2(23):23ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3000488.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.12.2020/3.02.2021/5.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>.

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>.

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>.

Аваскулярный некроз при системной красной волчанке: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при мутации в гене V (*Leiden*) фактора свертывания крови (клиническое наблюдение)

Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Кушнарева И.Г.¹, Бабак В.В.¹, Храмов А.Э.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье приводится описание пациентки с системной красной волчанкой, множественными аваскулярными некрозами костей (АВН), гомозиготной мутацией в гене V фактора свертывания крови, успешно перенесшей тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Обсуждается роль в развитии АВН высоких доз глюкокортикоидов и нарушений свертывания крови, в частности гомозиготной мутации *Leiden*.

Ключевые слова: системная красная волчанка; аваскулярный некроз костей; мутация *Leiden*; глюкокортикоиды.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Чельдиева ФА, Кушнарева ИГ, Бабак ВВ и др. Аваскулярный некроз при системной красной волчанке: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при мутации в гене V (*Leiden*) фактора свертывания крови (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2021;15(2):69–76. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-69-76

*Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: total hip replacement in a patient with mutation in clotting factor V (*Leiden*) gene, clinical observation*

Cheldieva F.A.^{1,2}, Kushnareva I.G.¹, Babak V.V.¹, Khramov A.E.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The article provides a description of the systemic lupus erythematosus patient with multiple avascular bone necrosis (ABN), homozygous mutation in clotting factor V (*Leiden*) gene, who successfully underwent the total hip replacement. The role of high doses of glucocorticoids and coagulation disorders, in particular the homozygous mutation in factor V (*Leiden*) gene, in the development of ABN is discussed.

Keywords: systemic lupus erythematosus; avascular bone necrosis; *Leiden* mutation; glucocorticoids.

Contact: Tatiana Magomedaliyeva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Cheldieva FA, Kushnareva IG, Babak VV, et al. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: total hip replacement in a patient with mutation in clotting factor V (*Leiden*) gene, clinical observation. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):69–76. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-69-76

Аваскулярный некроз костей (АВН), или остеонекроз, — многофакторное дегенеративное заболевание костей, которое может привести к постепенному разрушению и коллапсу головки кости, вторичному артриту сустава [1, 2]. АВН — хорошо известное осложнение системной красной волчанки (СКВ). Клиническая картина АВН вариабельна: от бессимптомного течения до случаев с постепенно нарастающей болью и прогрессированием в коллапс костей, повреждением суставов, развитием ограничения объема движений и, как следствие, необходимостью тотального эндопротезирования [3]. По данным метаанализа, частота симптомати-

ческих АВН при СКВ составляла 9% (0,8–33%), а бессимптомных АВН — 29% [4]. Наиболее распространенной локализацией была головка бедренной кости (8,0%). Любое применение глюкокортикоидов (ГК), максимальная и кумулятивная доза, пульс-терапия и побочные эффекты (артериальная гипертензия, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга) были связаны с развитием АВН. В то же время в этом метаанализе показано, что средняя суточная доза ГК и продолжительность их применения не влияли на возникновение АВН, как и активность СКВ и наличие таких проявлений, как кожный васкулит, язвы ротовой поло-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 1. Данные анамнеза пациентки К.
Table 1. Patient's K. medical history

Признак	2010	2011	2012	2013	2014	Год 2015	2016	2017	2018	2019	2020
Клинические критерии СКВ:											
артриты/артралгии				X	X			X	X	X	X
алопеция					X						
серозит					X	X			X		
кожная волчанка							X		X		
васкулит кожи									X		
нефрит				П/у	Л/у		Э/у, п/у	Л/у, п/у	Э/у, п/у	П/у	
лихорадка				X		X					
анемия, г/л						+	++				
лейкопения, 10 ⁹ /л	3,8										
Иммунологические критерии СКВ:											
АНФ (Нер2)					1/1280		1/1280	1/2560	1/2560	1/1280	1/640
антитела к dsДНК, МЕ/мл					15,1	37,4	245,5		83,4		6,5
антитела к Sm-антигену, Ед/мл					200		200		200	147,6	72,2
IgG/IgM-аКЛ (GPL)/(MPL)					Отр.						Отр.
IgG/IgM-анти-β ₂ -ГП, Ед/мл					Отр.						Отр.
ВА					Отр.						Отр.
C3/C4						↓/↓	↓/↓	↓/↓	↓/↓		
Тромботические осложнения:											
тромбозы	X					X			X		
асептический некроз (?)*								X	X	X	X
Гинекологический анамнез:											
беременность (исход)	Р		В			Р				М/а	
Другие иммунологические нарушения:											
РФ, МЕ/мл					154						10,1
RNP, Ед/мл											200
анти-Ro/SS-A, Ед/мл					143,9		101,6				3,9
мутация Leiden (+/+)					+						

Примечание. X — наличие признака; п/у — протеинурия; л/у — лейкоцитурия; э/у — эритроцитурия; Р — роды; В — выкидыш; м/а — медицинский аборт; dsДНК — двуспиральная ДНК; IgG/IgM-аКЛ — антитела к кардиолипину классов IgG и/или IgM; IgG/IgM-анти-β₂-ГП — антитела к β₂-гликопротеину классов IgG и/или IgM; ВА — волчаночный антикоагулянт; РФ — ревматоидный фактор; RNP — антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида — U-1-PHK.; анти-Ro/SS-A — антитела к SS-A (Ro), направленные на белки, связанные с РНК Y1-Y5 в составе сплайсосомы; * — в генезе формирования асептических некрозов наряду с влиянием высоких доз ГК не исключается тромботическое поражение.

сти и эритематозные высыпания, почечные и нервно-психические проявления, серозит, цитопения, синдром Шёгрена, феномен Рейно, артриты. Среди иммуносупрессивных препаратов только применение циклофосамида (ЦФ) было взаимосвязано с АВН, тогда как влияния азатиоприна, микофенолата мофетила (ММФ) или метотрексата (МТ) не отмечено. Противомаларийные препараты не оказывали протективного эффекта в отношении АВН. Аутоантитела и другие иммунологические маркеры не ассоциировались с АВН, за исключением антител IgM к кардиолипину (IgM-аКЛ), наличие которых удваивало риск его развития. Распространенность АВН была выше у афроамериканцев (отношение шансов, ОШ 1,8; $p=0,04$) [4].

Патогенетические механизмы АВН недостаточно изучены, но были высказаны предположения о повреждении сосудов, гиперкоагуляции, жировой эмболии и ингибировании ангиогенеза [5]. Лечение ГК считается основным независимым фактором риска АВН у пациентов с СКВ, однако имеются сообщения о том, что АВН может быть ранним проявлением СКВ даже в отсутствие терапии ГК [6]. Пациенты с СКВ относятся к группе высокого риска развития венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО), что не-

обходимо учитывать при хирургическом вмешательстве на крупных суставах, которое также является высоким фактором риска ВТЭО.

Приводим описание пациентки с СКВ и гомозиготной мутацией в гене V фактора свертывания крови, успешно перенесшей тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС). Получено информированное согласие пациентки на включение в исследования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Пациентка К., 32 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с весны 2014 г. Данные анамнеза представлены в табл. 1.

В 2011 г. (22 года), на 2-й день после самопроизвольных родов (16.04), развился острый тромбоз глубоких вен (ТГВ) правой нижней конечности. Получала фраксипарин с переходом на варфарин в течение 6 мес (дозы неизвестны), международное нормализованное отношение (МНО) не контролировала. В 2012 г. — вторая беременность, которая закончилась внутриутробной гибелью плода на 12-й неделе гестации. Лечение не проводилось, у врача не наблюдалась.

Летом 2013 г. (24 года) впервые отметила лихорадку до 38 °C, слабость, артриты/артралгии, нарушение ритма серд-

ца, одышку. По месту жительства были диагностированы острая ревматическая лихорадка, возвратный ревмокардит, полиартрит, хроническая сердечная недостаточность 2–3 функционального класса. Посттромбофлебитический синдром. После проведенного лечения (цефазолин 7 дней, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, — престариум, конкор) состояние, со слов пациентки, нормализовалось, к врачам не обращалась. С февраля 2014 г. — мигрирующие артриты проксимальных межфаланговых, лучезапястных суставов обеих кистей, артриты локтевых суставов с формированием сгибательных контрактур, отеки стоп, протеинурия. Была госпитализирована в ревматологическое отделение, где диагностированы СКВ (на основании артритов, анемии, лейкопении, алопеции) и антифосфолипидный синдром — АФС (на основании потери плода на ранних сроках гестации и тромбоза вен правой нижней конечности). Назначена терапия ГК — преднизолон 20 мг/сут, варфарин 2,5 мг/сут, гидроксихлорохин (ГКХ) 400 мг/сут. Однако рекомендованную терапию не принимала, получала только Тромбо АСС 100 мг/сут, состояние было удовлетворительным.

В апреле 2014 г. диагноз СКВ был подтвержден в НИИР им. В.А. Насоновой. При дополнительном обследовании выявлен синдром Шёгрена, проявлявшийся паренхиматозным паротитом выраженной стадии, позитивными анти-Ro/SS-A (143,9 ед/мл) и ревматоидным фактором (РФ, 154 МЕ/мл). По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов нижних конечностей был диагностирован ТГВ и тромбоз поверхностных вен правой голени в стадии неполной реканализации. Отрицательные показатели антифосфолипидных антител явились поводом для исключения АФС. Были выявлены гомозиготная мутация в гене фактора V (FV Leiden), полиморфизм в других генах свертывания крови: гетерозиготные мутации в генах γ -фибриногена, тромбоспондина 4, гликопротеина I, цитохрома P450 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3), эпоксидредуктазы витамина K, ангиотензинпревращающего фермента. Терапия, которая проводилась в течение заболевания, представлена в табл. 2.

В феврале 2015 г. — третья беременность, наступившая на фоне приема варфарина 5 мг/сут (отменен с февраля 2015 г. на сроке 2–3 нед гестации, назначен низкомолекулярный гепарин — НМГ), активностью СКВ проявлялась только иммунологическими нарушениями. Принимала метипред (МП) 8 мг/сут и ГКХ 400 мг/сут. Ухудшение состояния отмечено с августа 2015 г., на 30–31-й неделе гестации: лихорадка 39–39,7 °С, боль в правой, затем в левой половине грудной клетки, одышка, кашель с мокротой желтого цвета. Заподозрена пневмония, от проведения рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) пациентка отказалась. Состояние прогрессивно ухудшалось, нарастали одышка и боль в грудной клетке, сохранялась лихорадка, появились отеки нижних конечностей до уровня коленных суставов. В связи с подозрением на обострение СКВ на 32-й неделе беременности 19.08.2015 г. была экстренно госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой.

При обследовании были выявлены лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение острофазовых показателей воспаления (СОЭ 58–45 мм/ч, СРБ 217–53,4 мг/л), прокальцитонинотест — 0,99. Высказано подозрение на пневмонию, от проведения рентгенографии ОГК пациентка вновь отказалась. В связи с появлением кровянистых выделений из половых путей 26.08.2015 г. бригадой скорой медицинской помощи была переведена в родильное отделение городской

клинической больницы (ГКБ), где было проведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения (лактация подавлена сразу, ребенок здоров). После родоразрешения выполнены рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография ОГК: выявлены абсцесс верхней доли правого легкого, двусторонний гнойный плеврит, двусторонняя нижнедолевая пневмония. Проведено дренирование обеих плевральных полостей, назначена антибактериальная терапия. После консультации фтизиатра туберкулез исключен. Через 15 дней после родоразрешения переведена в хирургическое отделение ГКБ, была продолжена антибактериальная терапия (амикацин, рифампицин, сульфед), получала МП 16 мг/сут, НМГ заменены на ривароксабан 20 мг/сут, проведена санация плевральных полостей через дренажи. На фоне постоянного приема ривароксабана развился окклюзирующий тромбоз средней трети задней большеберцовой вены слева без признаков флотации. Терапия ривароксабаном 20 мг/сут не прерывалась. Выписана в удовлетворительном состоянии с улучшением. Продолжала медленное снижение дозы МП с 16 до 8 мг/сут к декабрю 2015 г., постоянно принимала ГКХ 400 мг/сут, ривароксабан 20 мг/сут и Тромбо АСС 100 мг/сут. На фоне такой терапии чувствовала себя удовлетворительно.

С февраля 2016 г. стала отмечать эритематозные высыпания розового цвета на скулах и подбородке, которые купировались увеличением дозы МП, но вновь рецидивировали при ее снижении. В апреле 2016 г. — стационарное лечение в НИИР им. В.А. Насоновой. По данным обследования сохранялся высокий уровень антител к дсДНК, анти-Ro/SS-A и антител к Sm-антигену, выявлялись положительная прямая проба Кумбса и антинуклеарный фактор (АНФ), гипоккомплементемия. В стационаре доза МП была увеличена до 12 мг/сут, в остальной терапии осталась без изменений. До сентября 2016 г. отмечалась мигрирующая эритематозная сыпь. В сентябре 2016 г. появились выраженные отеки нижних конечностей, протеинурия (7,32 г/л). В октябре вновь госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, выявлен нефрит с нефротическим синдромом (суточная протеинурия 3 г, эритроцитурия), сохранялись иммунологические нарушения. Впервые инициирована терапия ЦФ (суммарно 6 г), доза МП увеличена с 12 до 24 мг/сут. На амбулаторном этапе самостоятельно снижала и повышала дозу ГК.

В феврале 2017 г. на фоне терапии ЦФ вновь появились отеки голеней, присоединились артриты коленных суставов. По данным рентгенографии коленных суставов признаков АВН не обнаружено, рентгенография костей таза не проводилась. К февралю 2017 г. пациентка самостоятельно снизила дозу МП с 24 до 8 мг/сут. В связи с сохранением протеинурии и иммунологических нарушений с мая 2017 г. начала принимать азиатиприн в дозе 100 мг/сут, с июня 2017 г. — в дозе 50 мг/сут. Тогда же отметила нарастание припухлости и интенсивности боли в коленных суставах. В июле 2017 г. возник абсцесс в области носогубной складки справа. Проведено его хирургическое вскрытие и удаление 2-го премоляра справа. В сентябре 2017 г. — выраженная боль в коленных суставах, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого коленного сустава впервые выявлены АВН латерального мышечка правой бедренной кости, множественные инфаркты костного мозга. В апреле 2018 г., после сильного эмоционального стресса, появились стойкие ярко-красные пятна на лице, туловище, верхних конечностях, усиление отечности нижних конечностей, суставного синдрома. На фоне приема ривароксабана

Таблица 2. Лекарственная терапия, проводившаяся в течение всего периода наблюдения за пациенткой К.
Table 2. Drug therapy during the entire observation period of the patient K.

Терапия	2010	2011	2012	2013	2014	Год 2015	2016	2017	2018	2019	2020
Преднизолон, мг/сут					20–10	10–30–10– 40–20– 10–15	15–10– 30–12,5	10–7,25	7,5–10–20– 50–30	7,5	7,5–6,25
Метилпреднизолон (пульс-терапия), г							4	0,5	6,75		1
Дипроспан (в/м)									№2		
Дексаметазон (в/м), мг									4		
ГКХ, мг/сут					400	400	400	400–600	600–200	400–200	400
ЦФ, г							6		1,2		
Азатиоприн, мг/сут								100–50			
ММФ, г/сут									2–1 (до января 2019 г.)	1 (март – сентябрь, декабрь 2019 г.)	
МТ, мг/нед										10 (октябрь – ноябрь 2019 г.)	
Ритуксимаб, мг									1000	1000	500
Человеческий иммуноглобулин, г								30	25		10
Антибактериальная терапия				X		X			X	X	
НМГ 20 дней						X (до ноября 2015 г.)			X		X (с марта 2020 г.)
Варфарин, мг/сут					5						
Ривароксабан, мг/сут						20 (с ноября 2015 г.)	20	20	20 (до июля 2015 г.)		
Дабигатрана этексилат, мг/сут									300 (с авгу- ста 2015 г.)	300 (до марта 2019 г.)	
Апиксабан, мг/сут										10 (с марта 2019 г.)	10 (до марта 2020 г.)
Низкие дозы аспирина, мг/сут					100	100					
Примечание. X – наличие терапии.											



Рис. 1. МРТ ТБС перед операцией: а — режим подавления жира (STIR); б — T2-режим

Fig. 1. Hip MRI before the surgery: A — Fat suppression mode (STIR); B — T2-mode

20 мг/сут в июле 2018 г. развился рецидив ТГВ левой голени. На госпитальном этапе возникла пневмония, купированная антибактериальной терапией (левофлоксацин, цефтриаксон). В анализах отмечалась протеинурия до 4,9 г/сут. Введен человеческий иммуноглобулин (пентаглобин) 150 мл (№2) и 100 мл (№2), продолжена антикоагулянтная терапия НМГ. После выписки на амбулаторном этапе ривароксабан заменен на дабигатран этексилат 300 мг/сут.

В феврале 2019 г. в связи с сохранением нефрита, артритов коленных суставов доза МП увеличена до 40 мг/сут, иницирована терапия ритуксимабом 1000 мг внутривенно (в/в) капельно, введен ЦФ 1200 мг, начата терапия ММФ 2 г/сут. На фоне терапии купированы эритроцитурия и лейкоцитурия, а также артриты коленных суставов. После выписки на амбулаторном этапе в связи с частыми респираторными инфекциями и стоматитом ММФ был отменен, доза МП снижена до 6 мг/сут.

В мае 2019 г. из-за отеков нижних конечностей пациентка самостоятельно возобновила прием ММФ 1000 мг/сут. Позднее присоединились стойкие артриты обоих коленных суставов. С июня 2019 г. в связи с выраженной болью в ТБС (появилась хромота), ежедневно принимала НПВП, однако без особого эффекта. На фоне лечения ММФ развился мастит справа, назначена антибактериальная терапия (амоксиклав).



Рис. 2. Рентгенограмма таза в прямой проекции
Fig. 2. Pelvic X-ray, frontal view

В декабре 2019 г. ММФ был отменен. В марте 2020 г. была проведена повторная инфузия ритуксимаба 500 мг. При обследовании выявлен АВН обеих головок бедренных костей. При МРТ ТБС от 06.03.2020 г. (рис. 1, а, б) определялись нарушение конфигурации суставов за счет резкого сужения суставных щелей (до 1,9 мм) и выраженная деструкция бедренных головок (до 50% объема) с формированием их протрузий в вертлужные впадины. Зоны некроза были отграничены от окружающей костной ткани отчетливо видимыми демаркационными линиями, гиперинтенсивными в режиме T2-STIR. На краях суставных поверхностей бедренных головок определялись небольшие остеофиты, форма головок уплощена.

В связи с неэффективностью предшествующей антикоагулянтной терапии и некомплаентностью пациентки дабигатран этексилат был заменен на НМГ. В июне 2020 г. на сроке беременности 10 нед по желанию пациентки из-за выраженного токсикоза проведен медицинский аборт, после чего были назначены пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг (№3) и курс антибактериальной терапии.

Учитывая частые инфекционные осложнения, в июне 2020 г. пациентке был введен человеческий иммуноглобулин в дозе 0,5–1,0 г/кг массы тела. На рентгенограммах таза от 18.06.2020 г. (рис. 2) определялись признаки двустороннего некроза головок бедренных костей, кальцификация мягких тканей. При рентгенологическом исследовании выявлено прогрессирование асептического некроза (появление некроза медиального фрагмента ладьевидной кости левой кисти).

В октябре 2020 г. госпитализирована в травматолого-ортопедическое отделение НИИР им. В.А. Насоновой. На УЗДГ сосудов нижних конечностей справа визуализировался тромбоз поверхностной бедренной вены (ПБВ), глубокой бедренной вены (ГБВ), подколенной вены (ПКВ), задней большеберцовой вены (ЗББВ) и малоберцовой вены (МБВ) без признаков флотации с наличием реканализации, слева — тромбоз общей бедренной вены (ОБВ), ПБВ, ГБВ, ПКВ, ЗББВ и МБВ без признаков флотации, местами с окклюзией просвета и наличием реканализационных токов. Отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием не отмечалось. Пациентка постоянно использовала эластическую компрессию нижних конечностей.



Рис. 3. Макропрепарат головки бедренной кости
Fig. 3. Gross specimen of the femoral head

стей 2-го класса, получала антикоагулянтную терапию — фраксипарин 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки. В предоперационном периоде был выполнен лабораторный контроль эффективности антикоагулянтной терапии, достигнута нормокоагуляция (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ — 26,2 с). Все показатели расширенного биохимического анализа крови и общего анализа мочи были в пределах нормальных значений. В клиническом анализе крови уровень Hb — 126 г/л.

Несмотря на повышенный риск тромбэмболических осложнений (наличие гомозиготной мутации Leiden в сочетании с полиморфизмом в других генах свертывания и СКВ), было принято решение о проведении хирургического лечения.

Операция выполнена по стандартному протоколу, общее ее время — 1 ч 30 мин. Визуально отмечались выраженная деформация иссеченной головки бедренной кости, полнослойное отхождение хряща со всей поверхности (рис. 3).

Через 12 ч после операции было возобновлено введение фраксипарина 0,3 мл, со 2-х суток назначен фраксипарин по схеме: 0,3 мл утром, 0,6 мл вечером. Продолжена терапия антибиотиками: цефтриаксон 1 г дважды в сутки внутримышечно (в/м) и ципрофлоксацин 500 мг дважды в сутки перорально. Курс антибактериальной терапии был увеличен с 3 (согласно стандартным протоколам при ортопедических вмешательствах) до 6 сут.

В 1-е сутки после операции выполнено рентгенологическое исследование с целью послеоперационного контроля имплантации эндопротеза (рис. 4). На рентгенограмме положение проксимальной и дистальной частей эндопротеза было удовлетворительным, взаимоотношение компонентов правильное, признаков нестабильности не выявлено.

В 1-е сутки после хирургического вмешательства с учетом общей коморбидности полная активизация пациентки не проводилась, использовались лишь изотонические, статические упражнения для нижних конечностей. На 2-е сутки удален эпидуральный катетер и выполнено УЗИ вен нижних конечностей, подтвердившее отсутствие отрицательной динамики в отношении тромбозов. Больная была активизирована, при этом на протяжении всего дня она ходила на костылях. Также был проведен контроль антикоагулянтной терапии — достигнута необходимая гипокоагуляция (АЧТВ 34,2 с). На 3-и



Рис. 4. Послеоперационный рентгенологический контроль
Fig. 4. Post-surgery X-ray control

и 4-е сутки двигательный режим был расширен: добавлены динамические упражнения, увеличена дистанция ходьбы.

Перед выпиской выполнено контрольное УЗИ вен нижних конечностей. По результатам исследования новых тромбозов не обнаружено, состояние оставалось удовлетворительным, осложнений не наблюдалось.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции с незначительным болевым синдромом в области послеоперационной раны, с состоятельными швами без признаков воспаления, с возможностью полностью себя обслуживать.

Обсуждение. СКВ — аутоиммунное заболевание, при котором развитие осложнений ассоциируется с длительностью и высокой активностью болезни, а также с лекарственной терапией. Предыдущие исследования показали, что АВН часто приводит к инвалидизации и значительно влияет на качество жизни больных СКВ [7, 8]. В индексе повреждения органов

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index) наличие признака «аваскулярный некроз» оценивается максимально в 2 балла и отражает долгосрочное необратимое повреждение [9].

Патофизиология АВН до конца не изучена. Предполагается, что в основе его развития лежит синергичное действие генетических, метаболических и других факторов, влияющих на кровоснабжение кости [10, 11]. В конечном счете АВН приводит к гибели костей, которая может быть вызвана травматическими или атравматическими причинами, снижающими кровоснабжение или вызывающими остеотоксичность. Было предложено много теорий, объясняющих механизмы, участвующие в прерывании кровообращения, которые включают повышенное давление в костном мозге и внутрисосудистой окклюзии субхондральных сосудов путем коагуляции, жировых эмболов, тромбов или аномальных эритроцитов. Прямая остеотоксичность, вызванная злоупотреблением алкоголем и наркотиками, также может привести к гибели костных клеток [11–16]. Одними из важных звеньев патогенеза АВН являются факторы, вызывающие снижение кровотока и сосудистую недостаточность, и, как следствие, прекращение питания кости.

В последнее время основное внимание уделяется роли ГК в развитии АВН, а оценка нарушений в свертывающей системе крови уходит на второй план. Впервые о роли наследственных тромбофилий в развитии АВН сообщили С.Г. Gluck и соавт. [17], описав АВН головки бедренной кости у братьев-близнецов с гомозиготным полиморфизмом (4G/4G) в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В дальнейшем эти авторы сравнили влияние наследственных тромбофилических состояний и гипофибринолиза при АВН и предположили, что полиморфизм в генах системы гемостаза приводит к увеличению межкостного давления, кото-

рое, в свою очередь, вызывает нарушение артериального кровообращения, завершающееся ишемией, а затем АВН. Они выявили ассоциацию между АВН и высоким уровнем фактора VIII, мутацией в гене фактора V свертывания крови (мутация *Leiden*) и резистентностью активированного протеина C [18, 19]. В дальнейшем в различных исследованиях была проанализирована роль нарушений в свертывающей системе крови при АВН и подтверждена связь между развитием АВН и полиморфизмом в генах системы гемостаза, особенно при идиопатических АВН. Также результаты этих работ показали, что самыми частыми наследственными тромбофилиями при АВН были мутация *Leiden*, дефицит протеина C и S, дефицит антитромбина III, мутация во II факторе свертывания крови (в гене протромбина), антифосфолипидные антитела, повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови, полиморфизм в гене PAI-1 [20, 21].

Особенностью, представленного клинического наблюдения является наличие гомозиготной мутации *Leiden*, которая ассоциируется с ВТЭО, наблюдавшимися как в дебюте заболевания (венозный тромбоз на 2-й день после самопроизвольных родов), так и в дальнейшем, в том числе дважды на фоне терапии ривароксабаном 20 мг/сут. Внутриутробная гибель плода при очередной беременности, как и развитие множественных АВН, может быть связана с наличием генетической тромбофилии. Выбор апиксабана для профилактики ВТЭО после эндопротезирования сустава обусловлен наличием полиморфизма в гене цитохрома *P450 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3)*, который ассоциируется с высокой чувствительностью к варфарину и необходимостью частого контроля МНО.

Второй особенностью является поздняя диагностика СКВ, практически через 2 года после начала клинических проявлений. С некомплаентностью пациентки (самостоятельное повышение и снижение дозы ГК) связана резистентность к проводимой терапии. Развитие волчаночного нефрита потребовало применения высоких доз ГК, цитостатических препаратов (ММФ, ЦФ, азатиоприна), а затем из-за отсутствия их эффекта — ритуксимаба. Суммарная доза МП составила 16,825 г (в/в — 12,25 г, перорально — 4,575 г), кроме того, применялись другие ГК (дипроспан и дексаметазон). Этот факт несомненно имел значение для развития АВН. В работе D.D. Gladman и соавт. [6] из 1729 пациентов с СКВ у 234 (13,5%) развился симптоматический остеонекроз в 581 локализации. Чаще всего поражались бедренные, большеберцовые и малоберцовые кости, в 47% случаев выявлялось несколько зон АВН. Более половины суставов, в которых исходно развился АВН, были прооперированы. С помощью однофакторного анализа были определены прогностические факторы развития АВН: негроидная раса, поражение органов по индексу повреждения, повышенный уровень холестерина и прием ГК, но, как показал многофакторный анализ, лишь ГК являлись основным предиктором развития АВН при СКВ. Авторы пришли к заключению, что, несмотря на успехи в лечении СКВ, симптоматический АВН остается значимой сопутствующей патологией и для его предот-

вращения необходима минимизация использования ГК.

Н.Н. Kwon и соавт. [10], обследовав 1219 больных СКВ, в 10,8% случаев выявили симптоматический АВН, который был наиболее распространенным типом поражения опорно-двигательного аппарата. Пациенты с СКВ и АВН имели более ранний возраст начала заболевания, частое сочетание АВН с некоторыми другими клиническими проявлениями, такими как почечные и нервно-психические расстройства, и получили значительно более высокую кумулятивную дозу ГК и иммуносупрессивных препаратов, чем пациенты без АВН. Однако в многофакторном анализе только две переменные — кумулятивная доза ГК >20 г (ОШ 3,62; $p=0,015$) и использование иммунодепрессантов, включая ЦФ или ММФ (ОШ 4,51; $p<0,001$), — оставались значимыми факторами риска развития АВН. У пациентов, получавших ГК в суммарной дозе >20 г и иммунодепрессанты, риск развития АВН был более чем 15 раз выше по сравнению с пациентами без этих факторов риска ($p<0,001$).

Третьей особенностью представленного клинического случая является развитие серьезных инфекций: пневмонии, мастита, абсцесса нижней челюсти. Риск инфицирования наряду с ВТЭО — одна из основных проблем пациентов с СКВ, подвергающихся эндопротезированию суставов. Перипротезная инфекция сустава — катастрофическое осложнение, которое может привести к сепсису, ревизии эндопротеза и его удалению с последующей значительной инвалидизацией пациентов и высокой смертностью. В зависимости от времени развития различают раннюю и позднюю перипротезную инфекцию. Инфекция, развившаяся в области эндопротеза в первые 3 мес после эндопротезирования, считается ранней, а после 3 мес — поздней. Данные о частоте осложнений эндопротезирования суставов при СКВ противоречивы. В нескольких исследованиях сообщалось о высокой частоте осложнений [22, 23], в других они отсутствовали [24, 25]. При оценке перипротезных инфекций, возникших после эндопротезирования ТБС у пациентов с СКВ и остеоартритом (ОА), не отмечено значимых ранних поверхностных раневых инфекций, а распространенность перипротезной инфекции в группах СКВ и ОА была сопоставима. Однако частота поздней поверхностной раневой инфекции при СКВ была выше, чем при ОА. Наблюдение за пациентами с СКВ, перенесшими эндопротезирование крупных суставов, показывает, что у них по-прежнему остается высокий риск развития поздней поверхностной раневой или перипротезной инфекции. В связи с этим у пациентов с СКВ необходим тщательный мониторинг состояния протезированного сустава для своевременного выявления перипротезной инфекции [26].

Благодарности

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории системных ревматических заболеваний к.м.н. Т.А. Панафидиной за курирование больной на амбулаторном этапе и заведующему отделением лучевой диагностики Л.М. Бланку за предоставление данных визуализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк ТМ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Остеонекрозы при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Клиническая медицина. 2004;82(6):46-51.

[Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(6):46-51. (In Russ.)].

2. Насонова ВА. Остеонекроз тазобедренного сустава. *Consilium medicum*. 2003;(2):90-5. [Nasonova VA. Osteonecrosis of the hip joint. *Consilium medicum*. 2003;(2):90-5. (In Russ.)].
3. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S,

- et al. Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1462-76. doi: 10.3899/jrheum.170837. Epub 2018 Jul 1.
4. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2017;35(4):700-10. Epub 2017 Feb 24.
5. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, et al. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 23;13:13. doi: 10.1186/s12969-015-0008-x.
6. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012. Epub 2017 May 22.
7. Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus*. 2007;16(3):157-62. doi: 10.1177/0961203306075771.
8. Gladman DD, Chaudhry-Ahluwalia V, Ibanez D, et al. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2226-9.
9. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
10. Kwon HH, Bang SY, Won S, et al. Synergistic effect of cumulative corticosteroid dose and immunosuppressants on avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Sep;27(10):1644-51. doi: 10.1177/0961203318784648. Epub 2018 Jun 27.
11. Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015 Sep;8(3):201-9. doi: 10.1007/s12178-015-9277-8.
12. Tsai SW, Wu PK. Etiologies and outcome of osteonecrosis of the femoral head: Etiology and outcome study in a Taiwan population. *J Chin Med Assoc*. 2016 Jan;79(1):39-45. doi: 10.1016/j.jcma.2015.07.010. Epub 2015 Sep 19.
13. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Heritable thrombophilia/hypo fibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 May;466(5):1034-40. doi: 10.1007/s11999-008-0148-0. Epub 2008 Mar 19.
14. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Oct;32(2):94-124.
15. Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*. 2007 Jul;63(1):16-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019. Epub 2007 Jun 6.
16. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine*. 2006 Oct;73(5):500-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.025. Epub 2006 Aug 8.
17. Glueck CJ, Glueck HI, Mieczkowski L, et al. Familial high plasminogen activator inhibitor with hypofibrinolysis, a new pathophysiologic cause of osteonecrosis? *Thromb Haemost*. 1993 May 3;69(5):460-5.
18. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, et al. Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Jan;(334):43-56.
19. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 May;(386):19-33. doi: 10.1097/00003086-200105000-00004.
20. Bjorkman A, Svensson PJ, Hillarp A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Aug;(425):168-72.
21. Salvati EA, Della Valle AG, Westrich GH, et al. The John Charnley Award: Heritable thrombophilia and development of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Dec;441:40-55. doi: 10.1097/01.blo.0000192366.61616.81.
22. Merayo-Chalico J, Gonzalez-Contreras M, Ortiz-Hernandez R, et al. Total hip arthroplasty outcomes: an 18-year experience in a single center: is systemic lupus erythematosus a potential risk factor for adverse outcomes? *J Arthroplasty*. 2017 Nov;32(11):3462-67. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.021. Epub 2017 Jun 19.
23. Kasturi S, Goodman S. Current perspectives on arthroplasty in systemic lupus erythematosus: rates, outcomes, and adverse events. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Sep;18(9):59. doi: 10.1007/s11926-016-0608-6.
24. Schnaser EA, Browne JA, Padgett DE, et al. Perioperative complications in patients with inflammatory arthropathy undergoing Total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2286-90. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.023. Epub 2016 Mar 21.
25. Fein AW, Figgie CA, Dodds TR, et al. Systemic lupus erythematosus does not increase risk of adverse events in the first 6 months after Total knee arthroplasty. *J Clin Rheumatol*. 2016 Oct;22(7):355-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000435.
26. Chen CH, Chen TH, Lin YS, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the risk of infection after total hip arthroplasty: a nationwide population-based matched cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Sep 14;22(1):214. doi: 10.1186/s13075-020-02300-1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.10.2020/21.12.2020/25.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Инновационные технологии мониторинга показателей свертывания крови при протезировании крупных суставов при ревматоидном артрите и системной красной волчанке» (2020-397-010).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 2020-397-010 «Innovative technologies for coagulation monitoring in large joints replacement surgery in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>.

Кушнарева И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3470-9726>.

Бабак В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>.

Храмов А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>.

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>.

Склеродерма-панникулит: взгляд ревматолога

Потапова А.С., Егорова О.Н., Алексеева О.Г., Волков А.В., Кудинский Д.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье обсуждаются трудности диагностики и терапии склеродермы-панникулита (С-Пн), одного из вариантов септального Пн. Рассматривается целесообразность использования УЗИ, магнитно-резонансной томографии мягких тканей и гистологического исследования уплотнений с целью своевременного выявления Пн. Представлено клиническое наблюдение сочетания С-Пн и антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: панникулит; склеродерма-панникулит; антифосфолипидный синдром; диагностика; лечение.

Контакты: Алена Сергеевна Потапова; dr.aspotapova@gmail.com

Для ссылки: Потапова АС, Егорова ОН, Алексеева ОГ и др. Склеродерма-панникулит: взгляд ревматолога. Современная ревматология. 2021;15(2):77–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-77-82

Scleroderma-panniculitis: view of the rheumatologist

Potapova A.S., Egorova O.N., Alekseeva O.G., Volkov A.V., Kudinsky D.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Difficulties in diagnosis and therapy of scleroderma-panniculitis (S-PN), one of the variants of the septal PN, are discussed. Feasibility of ultrasonography, magnetic resonance imaging of soft tissues and histological examination of the lesions in order to set the diagnosis of PN in time is considered. The clinical case of S-PN combined with antiphospholipid syndrome is presented.

Keywords: panniculitis; scleroderma-panniculitis; antiphospholipid syndrome; diagnostics; treatment.

Contact: Alena Sergeevna Potapova; dr.aspotapova@gmail.com

For reference: Potapova AS, Egorova ON, Alekseeva OG, et al. Scleroderma-panniculitis: view of the rheumatologist. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(2):77–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-77-82

Панникулиты (Пн) — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1]. Пн представляют собой одну из наиболее сложных диагностических задач для ревматологов, дерматологов и врачей других специальностей.

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн отсутствует. Определенная роль отводится инфекционным факторам (вирусам, бактериям), травмам, приему лекарственных препаратов, иммуновоспалительным и аутовоспалительным заболеваниям [2–5].

В настоящее время общепринятая классификация Пн не разработана. Однако некоторые авторы предлагают верифицировать Пн на основании этиологии и гистоморфологической картины. В зависимости от преобладания воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септы) или жировых дольках Пн подразделяют на септальный (СПн) и лобулярный (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с/без признаков васкулита, что находит отражение в клинической картине заболевания (см. таблицу) [2–4].

Клиническая картина Пн характеризуется уплотнениями, имеющими различную окраску (от телесной до багрово-синюшной) и интенсивность боли при пальпации, которые преимущественно локализируются на нижних и реже — на верхних конечностях, туловище и лице.

Успех диагностики Пн зависит от тщательно собранного анамнеза, а также от адекватной оценки клинических проявлений, лабораторно-инструментальных показателей и выявления типичных морфологических признаков. Изменения острофазовых показателей воспаления носят неспецифический характер, как правило, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса, а не нозологическую принадлежность [1]. Большое значение для установления диагноза имеет гистологическое исследование, которое, по сути, является «золотым стандартом» диагностики Пн [3, 6].

В дебюте заболевания при отсутствии изменений показателей крови и в виду сложности проведения морфологического исследования применение УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей позволяет определить структуру ткани, глубину и площадь поражения, что также имеет значение для выбора тактики терапии. Однако в настоящее время унифицированная оценка результатов УЗИ и МРТ при Пн отсутствует.

Представляет интерес нозологическое разнообразие вариантов СПн (см. таблицу), так как типичный симптом «цветения синяка», регресс уплотнения (–ий) без образования язв и рубцов вызывают большие трудности у врача любой специальности. *Склеродерма-Пн (С-Пн)* — редкий вариант СПн, который также относится к локализованной форме склеродермии (СД), а именно к подтипу глубокой СД,

или Morphea profunda [7]. Сообщается, что ежегодная заболеваемость С-Пн составляет 2,7 на 100 тыс., болеют преимущественно женщины [8]. R. Lafyatis и V. Farina [9] предполагают, что у женщин определенную роль в развитии С-Пн может играть микроиммунизм-персистенция эмбриональных клеток после беременности.

В возникновении С-Пн участвуют разные триггеры: аутоиммунитет, генетическая предрасположенность (аллели HLA класса I и II) и факторы внешней среды (инфекции, травмы, токсины, наркотики и радиация), которые, вероятно, вызывают воспаление кожи и ПЖК с последующим ускоренным процессом выработки коллагена. Возникающий вторичный фиброз обусловлен проникновением мононуклеарных клеток в дерму и, как следствие, поражением кровеносных сосудов (особенно субэпидермальных). В присутствии эпидермального фактора роста и интерлейкина (ИЛ) 4 большое значение в регуляции профиброзных аспектов врожденной иммунной активации играет трансформирующий фактор роста β (TGF β); ИЛ4, продуцируемый CD4⁺ Th2-лимфоцитами, регулирует выработку TGF β [10–11], что влечет за собой поражение кожи, ПЖК с распространением на фасции, мышцы и кости. При свободнорадикальном окислении нейтрофилов у пациентов с глубокой СД выявляется дисфункция Т-лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD11b⁺ одновременно с увеличением числа Т-лимфоцитов CD8⁺, CD16⁺, а также маркеров активации CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺ и HLA-DR⁺ клеток [9, 12]. Ряд исследователей отмечает повышенную регуляцию молекул межклеточной адгезии I-го типа и молекул адгезии сосудистых клеток в ответ на такие цитокины, как интерферон γ , ИЛ1 и фактор некроза опухоли α . Несмотря на полученные данные, роль аутоантител в развитии глубокой СД требует дальнейшего уточнения.

Примерно у 20% пациентов могут развиваться артрит, увеит и судороги.

Анализ данных литературы свидетельствует о практическом и научном интересе к проблеме СПн, что послужило основанием для описания нашего клинического наблюдения.

Большая И., 35 лет, черкешенка, в октябре 2020 г. поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на распространенные зудящие багровые уплотнения на верхних конечностях, в области ягодиц, бедер и поясницы. Из анамнеза известно, что с 10-летнего возраста наблюдалась у гематолога по поводу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. На фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) в дозе до 40 мг/сут на протяжении 1995–1996 гг. уровень тромбоцитов нормализовался, и в 1996 г. лечение было отменено. В 1997 г. — рецидив тромбоцитопении ($95 \cdot 10^9/\text{л}$), в связи с чем была проведена спленэктомия с последующим развитием ремиссии заболевания. Находится на учете у гематолога. В течение последних 6 лет у пациентки отмечено четыре неблагоприятных исхода беременно-

сти, из которых три закончились выкидышем на ранних сроках гестации (до 10-й недели) и один — медикаментозным абортom по медицинским показаниям. В июле 2019 г. отметила возникновение без каких-либо причин умеренно болезненного светло-розового уплотнения в области правого плеча. К врачу не обращалась, не лечилась. К осени того же года уплотнение распространилось на верхние и нижние конечности, поясничную и ягодичную области. Дерматолог по месту жительства диагностировал дерматит и рекомендовал прием аскорутин по 1 таблетке 2 раза в день. Лечение эффекта не дало. В декабре 2019 г. остро возникли повышение температуры тела до $38,3^\circ\text{C}$, сухой кашель, миалгии. При обследовании: Hb — 118 г/л (норма $120\text{--}140 \text{ г/л}$), тр. — $110 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$), л. — $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $4\text{--}9 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ — 19 мм/ч (норма $2\text{--}15 \text{ мм/ч}$), СРБ — 10 мг/л (норма $0\text{--}5 \text{ мг/л}$). Заподозрен диагноз левосторонней нижнедолевой пневмонии, который подтвердился при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 725 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) с положительным эффектом. После купирования пневмонии пациентка отметила усиление интенсивности окраски уплотнений. Проводилась локальная терапия радевитом, однако без эффекта. Уровень тромбоцитов не контролировала. В марте 2020 г. — появление новых уплотнений на коже предплечий.

В апреле 2020 г. консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При физикальном осмотре определялись множественные болезненные (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ — 25 мм), багрово-коричневые (стадия II) уплотнения распространенного характера на верхних и нижних конечностях, в ягодичной и поясничной областях. Симптом «блюда» положительный. При обследовании выявлены изменения следующих показателей: Hb — 118 г/л (норма $120\text{--}140 \text{ г/л}$), тр. — $90 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ — 16 мм/ч (норма $2\text{--}15 \text{ мм/ч}$), антинуклеарный фактор (АНФ) Her2 — $1/640 \text{ sp}$ (норма $<1/160$), антитела к кардиолипину (аКЛ) IgM — $7,3 \text{ MPL}$ (норма $0,0\text{--}7,0 \text{ MPL}$), волчаночный антикоагулянт (ВА) — $1,24$ (норма $0,79\text{--}1,20$), другие иммунологические показатели были в пределах нормы.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи и ПЖК максимально болезненного уплотнения в области верхней трети левого бедра определялся множественный продуктив-

Клинико-морфологическая классификация Пн [2–4] Clinico morphological classification of PN [2–4]

Вид Пн	Пн без васкулита	Пн с васкулитом
СПн	Узловая эритема, С-Пн, липоидный некробиоз, эозинофильный фасциит, синдром эозинофилии-миалгии	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит при болезни Бехчета, узелковый полиартериит, кожный узелковый полиартериит
ЛПн	Идиопатический ЛПн, цитофагический гистиоцитарный Пн, липодерматосклероз, физический Пн (холодовой), инфекционный, травматический и др.), неонатальный Пн, постстероидный Пн, Пн, связанный с системным заболеванием (панкреатический, люпус-Пн, Пн при дерматомиозите, подагрический Пн, Пн при псориатическом артрите, Пн при системной СД, подкожный саркоид), кальцифилаксия, Пн-подобная Т-клеточная лимфома, инфекционный Пн, α -анти-трипсиновый Пн	Узелковый васкулит, индуративная эритема Базена, лепрозный Пн, феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра), нейтрофильный ЛПн, ассоциированный с ревматоидным артритом



Рис. 1. Пациентка И., 35 лет. С-Пн: а, б — гиперемизованные (стадия II) диффузные уплотнения на передней поверхности правого и левого плеча; в — диффузные уплотнения на задней поверхности бедер и в ягодичной области с симптомом «блюдца» (стрелки); г — гиперемизованные (стадия II) диффузные уплотнения на передней поверхности бедер

Fig. 1. Patient I., 35 years. S-PN: a, b — hyperemic (stage II) diffuse indurated lesions on the front surface of the right and left shoulders; c — diffuse indurated lesions on the back surface of thighs and gluteal region with skin retraction symptom (arrows); d — hyperemic (stage II) diffuse indurated lesions on the front thighs surface

но-деструктивный васкулит клетчатки с развитием смешанного септально-лобулярного Пн. Полученные результаты позволили предположить диагноз С-Пн и рекомендовать прием гидроксихлорохина (ГКХ) 200 мг/сут в течение 2 нед с дальнейшим увеличением дозы до 400 мг/сут, а также дипиридамола 25 мг 2 раза в сутки. На фоне терапии интенсивность окраски уплотнений уменьшилась, новые очаги не появлялись. Однако через 5 нед после начала приема ГКХ возникли зуд и гиперемия кожи отдельных участков лица и кистей, покраснение глаз. В октябре 2020 г. консультирована офтальмологом, выявлен разрыв сетчатки левого глаза, рекомендована отмена ГКХ. Тогда же в связи с прогрессированием С-Пн и необходимостью коррекции терапии пациентка была госпитализирована НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре: рост — 167 см, масса тела — 57 кг, индекс массы тела — 20,44 кг/м². На коже верхних и нижних конечностей, ягодичной области имелись множественные симметричные диффузные распространенные умеренно болезненные (30–60 мм по ВАШ) багровые (стадия II) уплотнения. В области уплотнений кожа и ПЖК в складку не собирались, сим-

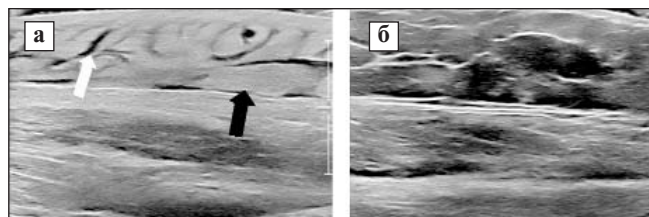


Рис. 2. УЗИ мягких тканей: а — диффузное повышение эхогенности ПЖК (черная стрелка) с ее истончением по сравнению с контралатеральной стороной, утолщенные анэхогенные перегородки — септы (белая стрелка) между жировыми дольками; б — контралатеральная сторона (норма, В-режим)

Fig. 2. Ultrasound of soft tissues: a — diffuse increase in the echogenicity of the subcutaneous fat (black arrow) with its thinning compared with the contralateral side, thickened anechogenic partitions — septa (white arrow) — between fat slices; b — contralateral side (normal fat, B-mode)

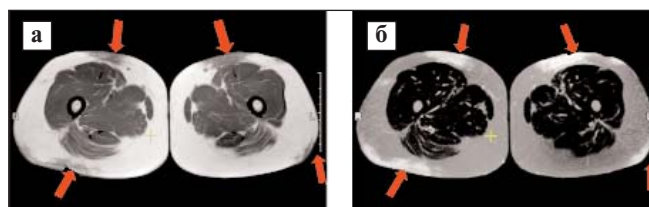


Рис. 3. МРТ мягких тканей бедер: а — в режиме T1 определяются гипоинтенсивность (стрелки), разрежение септальной структуры ПЖК; б — в режиме STIR T2 видны зоны отека в виде неомогенного усиления интенсивности МР-сигнала (стрелки)

Fig. 3. MRI of the thigh soft tissues: a — in T1-mode, the hypointensity (arrows) is detected, exhaustion of subcutaneous fat septal structure; b — In STIR T2-mode, inhomogeneous increase in the intensity of the MR-signal is detected — areas of edema (arrows)

птом «блюдца» положительный (рис. 1, а–г). Площадь поражения — 14 ладоней. Движения в суставах в полном объеме. Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный. Лабораторные показатели крови: тр. (по Фолио) — 57,0·10⁹/л (норма 180–320·10⁹/л), СОЭ — 16 мм/ч (норма 2–15 мм/ч), лактатдегидрогеназа — 253 ед/л (норма 135–225 ед/л), АНФ (Her2) — 1/640sp (норма <1/160), ВА — 1,34 (норма 0,79–1,20), остальные показатели в пределах референсных значений. Маркеры гепатита (HBS Ag, anti-HCV), сифилиса, вируса иммунодефицита человека не обнаружены. В общем анализе мочи патологии не выявлено. Проба Манту — 2 мм. При инструментальном обследовании (электрокардиограмма, эхокардиограмма, КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости) патологии не обнаружено. При УЗИ мягких тканей верхних и нижних конечностей, ягодичной области определялись участки диффузного повышения эхогенности ПЖК с ее истончением по сравнению с неизменными зонами, с утолщенными анэхогенными перегородками (септами) между жировыми дольками, плохо сжимаемыми при компрессии датчиком, без признаков усиления васкуляризации в режиме энергетического допл-

леровского картирования (рис. 2, а, б). При МРТ мягких тканей бедер в режиме STIR (режим подавления жировой ткани) в структуре ПЖК выявлены множественные выраженные зоны инфильтрации, а также участки и зоны отека в виде неомогенного усиления интенсивности МР-сигнала в режиме STIR T2 и соответствующей гипointенсивности в режиме T1, характеризовавшиеся разрежением септальной структуры ПЖК, сепарацией и уменьшением объема жировых долек (рис. 3, а, б). Изменения лоцировались по вентральной и дорзальной поверхностям обоих бедер на всем протяжении видимости, начиная с уровня больших ягодичных мышц, и были наиболее выраженными в проксимальной трети левого бедра. Полученные данные подтвердили глубокие отечно-инфильтративные и фиброзные изменения ПЖК бедер. Анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей позволил исключить системную красную волчанку, системную СД, идиопатический ЛПн и другие варианты Пн. Диагностирован СПн: генерализованная С-Пн II стадии и антифосфолипидный синдром — АФС (три последовательных случая спонтанных абортов до 10 нед гестации, дважды позитивный результат на ВА).

С учетом характера течения и распространенной формой С-Пн назначены микофенолата мофетил (ММФ) 250 мг/сут и апиксабан 5 мг/сут, локальная терапия на область уплотнений (50% диметилсульфоксид с бетаметазоном 40 мг 2 раза в день). Через 3 нед состояние пациентки значительно улучшилось: уменьшились площадь поражения (до 10 ладоней), плотность и интенсивность окраски узлов. Больная выписана под наблюдение ревматолога по месту жительства, рекомендовано продолжить прием ММФ 250 мг/сут, апиксана 5 мг/сут и локальную терапию.

Обсуждение. Поражение ПЖК — практически универсальное проявление Пн. При дифференциальной диагностике учитываются клинические особенности каждого его вида и характерные проявления нозологических вариантов, которые служат обоснованием для выбора лабораторных и инструментальных методов обследования и терапевтических подходов. Представленный клинический случай демонстрирует развитие С-Пн у черкешенки 34 лет. Ряд авторов отмечает, что во взрослом возрасте эта патология чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 2–4:1), с пиком в 5-м десятилетии жизни, тогда как средний возраст начала болезни у детей составляет 6,4–8,7 года [13–15]. Данные об этнических особенностях заболевания неоднозначны. Некоторые исследователи отмечают, что С-Пн более распространен среди европейцев [13, 16]. L.S. Peterson и соавт. [8] обнаружили высокую частоту С-Пн у жителей штата Миннесота, большинство из которых (88%) были представителями европеоидной расы, что подтверждает и наше наблюдение.

Особенностью описываемого случая является сочетание С-Пн с АФС. В литературе имеются единичные сообщения об ассоциации этих двух заболеваний, при этом мнение исследователей о влиянии антифосфолипидных антител на течение Пн неоднозначно. Так, A. Lis-Swiety и соавт. [17], обследовав 45 пациентов с различными формами глубокой СД на наличие антифосфолипидных антител IgG/IgM, аКЛ и ВА, у 15 из них выявили иммунологические нарушения, а у 2 — вторичный АФС. Авторы считают, что иммунологические маркеры АФС не оказывали влияния на

течение глубокой СД. Противоположной точки зрения на роль АФС при СПн придерживаются R.D. Hunt и соавт. [18], которые описали развитие у 60-летнего мужчины единичных болезненных эритематозных уплотнений на нижних конечностях в сочетании с артралгиями, повышенными уровнями аКЛ (IgG и IgM), антител к β_2 -гликопротеину (IgM и IgG), ВА и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени. Пациент получал 81 мг аспирина ежедневно, на фоне такой терапии отмечено уменьшение интенсивности боли и плотности узлов. Биопсия одного из уплотнений обнаружила типичные признаки СПн и ЛПн с нейтрофилами, гистиоцитами, многочисленными эозинофилами, очагами фиброза и жирового некроза, но без васкулита. Тогда как АФС с поражением кожи и ПЖК характеризуется лимфоцитарным васкулитом и сосудистыми тромбами без признаков Пн [19]. Таким образом, несмотря на отсутствие подтверждения АФС по данным гистологического исследования, течение Пн на фоне положительных антифосфолипидных антител было тяжелым. Гистологическая картина биоптатов уплотнений, взятых у нашей пациентки, характеризовалась множественным продуктивно-деструктивным васкулитом клетчатки с признаками как СПн, так и ЛПн. Сходный случай появления болезненных уплотнений на бедре в сочетании с положительным ВА и повышенным содержанием в сыворотке крови антител IgG к аКЛ (126 GPL-Ед/мл; норма <22 GPL-Ед/мл) описан J. Jimenez-Mazueros и соавт. [20]. Терапия преднизолоном оказала положительное действие на клиническую симптоматику Пн и уровень аКЛ, который снизился до 66 GPL-Ед/мл. Таким образом, патофизиологическая связь между антифосфолипидными антителами и Пн остается неясной, но кожные проявления Пн у этих пациентов реагировали на лечение АФС. Необходимы дополнительные исследования для определения связи между Пн и АФС.

Клиническую картину С-Пн часто ассоциируют с другими подтипами локализованной СД — ограниченной бляшечной (Morphea profunda), линейной СД в области туловища, конечностей, головы (по типу «удар саблей»), лица (прогрессирующая гемиатрофия лица Парри–Ромберга), пансклеротической и смешанной СД (сочетание двух или более подтипов) [21]. Ограниченная и генерализованная СД часто дебютирует у взрослых, что мы наблюдали у нашей пациентки, в то время как линейная — в детском возрасте [22–23]. Наиболее значимыми внекожными проявлениями СД являются артралгии, артрит, контрактуры суставов, миозит, фасциит, снижение функции и атрофия мышц, а также неврологические, офтальмологические и стоматологические симптомы [24–25]. Вероятно, поражение глаз, выявленное у нашей пациентки, можно рассматривать в рамках С-Пн.

Многообразие клинической симптоматики [1–3], правильное проведение биопсии уплотнения, а также изменения клеточного состава воспалительного инфильтрата в течение болезни [6] создают предпосылки для комплексного инструментального обследования пациентов с Пн. Одними из перспективных методов первичной инструментальной диагностики, по нашему мнению, являются УЗИ и МРТ мягких тканей. В зарубежной литературе использование этих методов для выявления Пн описано в единичных исследованиях [26–29]. J. Romani и соавт. [28] проанализировали данные гистологической картины и УЗИ уплотнений у 64 пациентов с Пн. Чувствительность и специфичность

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

УЗИ для диагностики ЛПн составили 85,2 и 88,6% соответственно, положительное отношение правдоподобия – 7,45, а отрицательное отношение правдоподобия – 0,16. Другими исследователями представлены случаи люпус-Пн лица, Пн при дерматомиозите и подагре, которые были верифицированы с помощью УЗИ и МРТ мягких тканей [26–27, 29].

Лечение Пн окончательно не разработано и проводится главным образом с учетом терапии основного заболевания. Большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии при системных воспалительных заболеваниях, эффективны и при многих вариантах Пн [30]. При С-Пн используется локальная терапия активными ГК [31], кальцитриолом [32] и другими средствами. Широко назначают

также системное лечение ГК, метотрексатом [33], ММФ [34], ГКХ [35], циклоспорином [36] и генно-инженерными биологическими препаратами [37–38], фототерапию [31].

Постепенно накапливаются клинические наблюдения, свидетельствующие о сложностях лабораторно-инструментального обследования и выбора тактики лечения при различных вариантах ЛПн.

Таким образом, С-Пн является редким и трудным для диагностики заболеванием. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, дерматологов и других специалистов с целью совершенствования методов выявления и лечения редких вариантов Пн.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78–83. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in the practice of a dermatovenerologist and internist. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78–83. (In Russ.)].
- Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol*. 2017 May;34(3):261–72. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004. Epub 2016 Dec 27.
- Caputo V, Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):194–207. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05845-X. Epub 2017 Dec 15.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):163–83; quiz 184–6. doi: 10.1067/mjd.2001.114736.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325–61; quiz 362–4. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
- Раденска-Лоповок СГ, Егорова ОН, Белов БС и др. Идиопатический лобулярный панникулит: клинико-морфологические корреляции. *Архив патологии*. 2019;81(3):37–44. [Radenska-Lopovok SG, Egorova ON, Belov BS, et al. Idiopathic lobular panniculitis: clinical and morphological correlations. *Arkhiv patologii*. 2019;81(3):37–44. (In Russ.)].
- Böer-Auer A. Differenzialdiagnostik der Pannikulitis. *Hautarzt*. 2016 Jul;67(7):555–69. doi: 10.1007/s00105-016-3794-2.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–93. *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):73–80.
- Lafyatis R., Farina V. New understanding of the mechanisms of innate immunity receptor signaling in fibrosis. *Open Rheumatol J*. 2012;6:72–9. doi: 10.2174/1874312901206010072. Epub 2012 Jun 15.
- Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):213–21. doi: 10.1093/rheumatology/ken405. Epub 2008 Nov 20.
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2873–81. doi: 10.1002/art.21264.
- Романова НВ. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2012;(5):28–31. [Romanova NV. Immunopathological disorders and cytokine profile in systemic and limited scleroderma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(5):28–31. (In Russ.)].
- Li SC. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):757–81. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
- Scalapino K, Arkaschaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):1004–13. Epub 2006 Apr 1.
- George R, George A, Kumar TS. Update on management of Morphea (Localized Scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Mar 9;11(2):135–45. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19. eCollection Mar-Apr 2020.
- Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: Clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. Jan-Feb 2015;90(1):62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
- Lis-Swiety A, Brzezinska-Wcislo L, Arasiewicz H, Bergler-Czop B. Antiphospholipid antibodies in localized scleroderma: the potential role of screening tests for the detection of antiphospholipid syndrome. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 May;31(2):65–70. doi: 10.5114/pdia.2014.40978. Epub 2014 Apr 22.
- Hunt RD, Robinson M, Patel R, Franks AG. Antiphospholipid-antibody-associated panniculitis. *Dermatol Online J*. 2012 Dec 15;18(12):18.
- Renfro L, Franks AG, Grodberg M, Kamino H. Painful nodules in a young female: antiphospholipid syndrome. *Arch Dermatol*. 1992 Jun;128(6):847–8, 850–1. doi: 10.1001/archderm.1992.01680160133022.
- Jimenez-Mazuecos J, Yebra-Bango M, Sanchez-Ruiz A, Villarreal-Garcia-Lomas M. Weber-Christian disease associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):796–7. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.796.
- Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol*. 2019 Apr 30;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908. eCollection 2019.
- Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper JJ. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1308–13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10600.x. Epub 2011 Nov 2.
- Wu EY, Li SC, Torok KS, et al. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Apr 10;1(2):119–24. doi: 10.1002/acr2.1019. eCollection 2019 Apr.
- Li SC, Li X, Pope E, et al. New Features for Measuring Disease Activity in Pediatric Localized Scleroderma. *J Rheumatol*. 2018 Dec;45(12):1680–8. doi: 10.3899/jrheum.171381. Epub 2018 Sep 15.
- Schoch J, Schoch B, Davis D. Orthopedic complications of linear morphea: Implications for early interdisciplinary care. *Pediatr Dermatol*. 2018 Jan;35(1):43–6. doi: 10.1111/pde.13336. Epub 2017 Nov 9.
- Kimball H, Kimball D, Siroy A, et al. Novel diagnostic imaging features of facial lupus panniculitis: ultrasound, CT, and MR imaging with histopathology correlate. *Clin Imaging*. Nov-Dec 2019;58:177–81. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.07.006. Epub 2019 Jul 23.
- Hemmi S, Kushida R, Nishimura H, et al. Magnetic resonance imaging diagnosis of panniculitis in dermatomyositis. *Muscle*

- Nerve*. 2010 Jan;41(1):151-3. doi: 10.1002/mus.21537.
28. Romani J, Giavedoni P, Roe E, et al. Inter- and Intra-rater Agreement of Dermatologic Ultrasound for the Diagnosis of Lobular and Septal Panniculitis. *J Ultrasound Med*. 2020 Jan;39(1):107-12. doi: 10.1002/jum.15080. Epub 2019 Jun 27.
29. Cid PM, Flores CR, Caelles IP, et al. High-frequency ultrasound features in a case of gouty panniculitis. *Dermatol Online J*. 2017 Jun 15;23(6):13030/qt33j2z14m.
30. Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(2):73-8. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis: rheumatological aspects. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):73-8. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-73-78.
31. Narbutt J, Holdrowicz A, Lesiak A. Morphea — Selected local treatment methods and their effectiveness. *Reumatologia*. 2017; 55(6):305-13. doi: 10.5114/reum.2017.72628. Epub 2017 Dec 30.
32. Dytoe MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol*. 2007 Sep;157(3):615-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07971.x. Epub 2007 Jun 6.
33. Koch SB, Cerci FB, Jorizzo JL, Krowchuk DP. Linear morphea: A case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients. *J Dermatolog Treat*. 2013 Dec;24(6):435-8. doi: 10.3109/09546634.2013.806769. Epub 2013 Jul 15.
34. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1410-3. doi: 10.1093/rheumatology/kep244. Epub 2009 Aug 27.
35. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, et al. Treatment of morphea with hydroxychloroquine: A retrospective review of 84 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1658-63. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.040. Epub 2019 Jan 29.
36. Bali G1, Frühauf J, Wutte N, Aberer E. Cyclosporine reduces sclerosis in morphea: A retrospective study in 12 patients and a literature review. *Dermatology*. 2016;232(4): 503-10. doi: 10.1159/000448171. Epub 2016 Aug 30.
37. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. A case of pansclerotic morphea treated with tocilizumab. *JAMA Dermatol*. 2019 Mar 1;155(3): 388-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5040.
38. Kim SR, Charos A, Damsky W, et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018 Apr 30;4(5):443-5. doi: 10.1016/j.jdc.2017.12.003. eCollection 2018 Jun.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.02.2021/21.03.2021/30.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (№0397-2020-0006).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №0397-2020-0006 «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connecting tissue diseases».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Волков А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

Кудинский Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1084-3920>

Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Образ жизни (часть 2)¹

Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье обсуждаются обновленные рекомендации АСР по лечению подагры, касающиеся образа жизни. Факторы, относящиеся к образу жизни, прежде всего особенности питания, в течение многих лет сохраняли ведущее значение в лечении больных подагрой, даже после появления действенных лекарственных средств. Авторы обновленных рекомендаций АСР впервые предложили пересмотреть роль факторов внешней среды в генезе подагры и объективно оценить возможности ее немедикаментозного лечения. С одной стороны, независимо от активности заболевания, подтверждается необходимость ограничения употребления алкоголя, пуриносодержащих продуктов, фруктосодержащих напитков, а также снижения массы тела при ожирении и признается нецелесообразным применение витамина С. С другой стороны, эти рекомендации носят условный характер. Их новая версия значительно отличается как от предыдущей, так и от других международных и национальных рекомендаций, включая рекомендации по диагностике и лечению подагры, используемые в Российской Федерации.

Ключевые слова: подагра; гиперурикемия; мочевая кислота; диета; алкоголь.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Образ жизни (часть 2). Современная ревматология. 2021;15(2):83–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-83-88

Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout. Lifestyle (part 2)

Eliseev M.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Updated ACR recommendations for the treatment of gout concerning lifestyle are discussed. Factors related to a lifestyle, above all food habits, for many years were of leading importance in the treatment of patients with gout, even after application of effective drugs. The authors of the updated ACR recommendations for the first time offered to reconsider the role of environmental factors in the genesis of gout and objectively assess the possibility of its non-drug treatment. On the one hand, regardless of the activity of the disease, the need for restrictions of the alcohol, purine-rich products and fructose-containing beverages, as well as the decrease of body weight in obese patients and vitamin C usage unviability are confirmed. On the other hand, these recommendations are conditional. Their new version of ACR recommendations is significantly different from both its previous version and other international and national recommendations, including recommendations on the diagnosis and treatment of gout used in the Russian Federation.

Keywords: gout; hyperuricemia; uric acid; diet; alcohol.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS. Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout. Lifestyle (part 2). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):83–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-83-88

На протяжении многих веков особенности диеты считались основным фактором риска развития и прогрессирования подагры, и до настоящего времени все международные и национальные рекомендации по лечению этого заболевания, включая рекомендации АСР (American College Rheumatology) 2012 г., связывают успех терапии с направленным изменением образа жизни [1–5]. В обновленных рекомендациях АСР 2020 г. обсуждение методов немедикаментозной терапии, в частности коррекции образа жизни, ограничено пятью короткими утверждениями и описанием

основной концепции, затрагивающей этические вопросы информирования пациентов [6]. Приводятся данные о главенствующей роли генетики в развитии гиперурикемии и подагры, что подтверждается, в частности, результатами метаанализа Т.Д. Майор и соавт. [7]. Эти авторы оценили вклад характера питания в риск развития гиперурикемии у 16 760 лиц старше 18 лет, не страдающих подагрой и заболеваниями почек, а также не принимающих мочегонные или уратснижающие препараты. Хотя употребление семи продуктов питания (пиво, спиртные напитки, вино, карто-

¹Первую часть статьи см.: Современная ревматология. 2020;14(3):117–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124

фель, птица, безалкогольные напитки и мясо, в том числе говядина, свинина или баранина) было взаимосвязано с повышением сывороточного уровня уратов, а восьми продуктов (яйца, арахис, каши, обезжиренное молоко, сыр, черный хлеб, маргарин и фрукты, кроме цитрусовых) — с его снижением, в целом особенностями питания объяснялось не более 1% вариаций сывороточного уровня уратов в исследуемой когорте. Ассоциация между вариабельностью сывороточного уровня и диетой была незначительной: для DASH-диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension) она составляла максимально 0,28%, для остальных диет — еще меньше, тогда как влияние генетических факторов оказалось более существенным — 23,9% вариабельности. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что генетические факторы имеют большее значение для развития гиперурикемии в общей популяции, чем диета. Однако не менее убедительными представляются результаты многолетнего проспективного исследования N. McCormick и соавт. [8], в котором проанализирована роль особенностей питания и образа жизни в развитии подагры у 44 654 мужчин в возрасте 40–75 лет, из которых у 1741 (3,9%) в течение 26 лет наблюдения возникло данное заболевание. Показано, что подагру можно было предотвратить с помощью DASH-диеты в 22% случаев, поддержания индекса массы тела (ИМТ) от 25,0 до 29,9 кг/м² — в 59% и сочетания такой диеты с ИМТ <25 кг/м² и отказом от алкоголя и диуретиков — в 69%. Если ИМТ составлял <23 кг/м² и соблюдались перечисленные выше условия, риск развития подагры уменьшался на 77%. Таким образом, лишь менее четверти случаев подагры нельзя было предотвратить путем коррекции образа жизни. Кроме того, анализ взаимодействия генетических факторов, ассоциированных с риском гиперурикемии и подагры (*ABCG2_rs2231142*, *PKD2_rs2725220* и *SLC2A9_rs3733591*), и образа жизни [9] выявил, что генетическое влияние гаплотипа было значительно большим при высоком употреблении курицы, мясных продуктов и алкоголя, а также у курильщиков. В связи с этим для снижения риска гиперурикемии и развития подагры лицам с таким гаплотипом следует отказаться от курения, сократить употребление указанных продуктов и алкоголя.

Впервые высказано мнение о необходимости деликатно собирать информацию о пищевых привычках пациента, чтобы обсуждение рекомендаций, связанных с диетой, не воспринималось им как обвинение. Пациент не должен испытывать чувства вины и стигматизации из-за наличия заболевания. Данная позиция представляется вполне справедливой, в то же время нельзя допустить игнорирования проблемы пищевых привычек вследствие низкой силы рекомендаций. Первая из этих рекомендаций посвящена алкоголю: «**Ограничение употребления алкоголя условно рекомендуется пациентом с подагрой, независимо от активности заболевания**».

Непонятно, почему рекомендация носит условный характер. Вместе с тем исследования, продемонстрировавшие более высокий уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке и большее количество приступов подагры у лиц, злоупотребляющих алкоголем, действительно включали небольшое число участников [10]. В одно из них вошло 38 больных подагрой, из которых сильно пьющим (≥ 30 усл. ед. алкоголя в неделю) был 21 (55%), умеренно пьющими (<20 усл. ед. алкоголя в неделю) — 8 (21%), а 9 (24%) редко или совсем не

употребляли алкоголь. Пациенты, злоупотреблявшие алкоголем, имели значительно более высокую концентрацию МК и в 95% случаев страдали острыми приступами подагры, несмотря на прием аллопуринола. Только у 5 (29%) больных, которые пили умеренно или не употребляли алкоголь, на фоне лечения сохранялись приступы артрита, причем у 2 из них выявлен высокий уровень γ -глутамилтранспептидазы, указывавший на то, что заявленное ими употребление алкоголя не соответствует действительности. В другой работе 12 больных подагрой, ежедневно выпивавших не менее 3–4 пинт пива ($>1,5$ –2 л), согласились ограничить его употребление или отказаться от него на 2 нед, сохраняя по возможности привычный рацион питания, при этом медикаментозной коррекции гиперурикемии не проводилось [11]. После установленного срока отмечено существенное снижение сывороточного уровня МК по сравнению с исходным: $7,3 \pm 0,76$ против $8,5 \pm 1,1$ мг/дл ($p < 0,001$). Исследование В.Г. Барсковой и соавт. [12] включало 280 пациентов с подагрой, из них 183 согласились участвовать в опросе и были разделены на группы по принципу наличия ($n=84$) или отсутствия скрытой тяги к алкоголю ($n=99$), оцениваемой по опроснику CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener). На момент осмотра у CAGE-позитивных больных при более чем 3-кратном превышении употребления алкоголя по сравнению с CAGE-негативными пациентами, помимо более высокого уровня МК сыворотки, значимо чаще выявлялся хронический артрит и артралгия. По данным перекрестного исследования, употребление более 1–2 порций любых алкогольных напитков за предыдущие 24 ч было связано с 36% увеличением риска острого приступа подагры по сравнению с аналогичными периодами без употребления алкоголя [13]. Также пропорционально количеству употребляемого алкоголя увеличивается и риск развития подагры [14]. Таким образом, эпизодическое употребление даже умеренного количества алкоголя, независимо от типа алкогольного напитка, связано с повышенным риском как дебюта, так и повторных приступов подагры. В связи с этим исследование, на которое ссылаются авторы рекомендаций, показавшее, что 1 усл. ед. пива в среднем приводит к увеличению сывороточного уровня МК лишь на 0,16 мг/дл [7], не должно быть аргументом в пользу *условного* ограничения употребления алкоголя при подагре.

«Ограничение приема пуринов условно рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

Как и алкоголь, избыточное употребление пуриносодержащих продуктов при подагре взаимосвязано с риском ее обострения [15]. В исследование, проведенное в Бостонском университете, вошло 633 пациента с подагрой, в течение года участвовавших онлайн-опросе, что позволило рассчитать риск развития приступа артрита в зависимости от общего употребления пуринов за 2-дневный контрольный период. За 1 год наблюдения зафиксировано 1247 приступов подагры. Среднее время между употреблением пуринов и началом приступа подагры составило 3 дня. По сравнению с самым низким (1,0) квинтилем (статистический показатель, делящий распределение на 5 частей) употребления пуринов для каждого последующего квинтиля отношение шансов (ОШ) развития приступа нарастало и достигло 1,17; 1,38; 2,21 и 4,76, соответственно ($p < 0,001$ для тенденции). Для пуринов животного происхождения ОШ составило 1,42; 1,34; 1,77 и 2,41 ($p < 0,001$ для тенденции), для пуринов рас-

тительного происхождения риск рецидивов артрита не был столь очевидным — ОШ находилось на уровне 1,12; 0,99; 1,32 и 1,39 соответственно ($p=0,04$). Указанная закономерность не зависела от пола, употребления алкоголя, приема диуретиков, аллопуринола, нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина. Таким образом, даже разовое употребление большого количества пуринов почти в 5 раз увеличивает риск рецидива артрита.

В рекомендациях ACR приводятся противоположные данные о том, что диета не оказывает значимого влияния на сывороточный уровень МК у пациентов, принимающих аллопуринол и достигших целевых уровней МК [16]. Необходимо отметить, что в данном исследовании контроль за соблюдением диеты не осуществлялся и только чуть более половины пациентов (7 из 13) в основной группе сообщили о модификации диеты.

В рассматриваемых рекомендациях отсутствует ссылка на результаты крупного исследования, проведенного в Новой Зеландии, в котором участвовал 2051 пациент с подагрой, отвечавший на вопрос о продуктах питания, вызывающих обострение артрита [17]. 1447 (70,6%) пациентов сообщили не менее чем об одном продукте или напитке, спровоцировавшем острый приступ подагрического артрита: в 905 (62,5%) случаях это были морепродукты или рыба, в 681 (47,1%) — алкоголь, в 509 (35,2%) — красное мясо и в 292 (20,2%) — томаты.

О необходимости широкого применения немедикаментозных методов лечения подагры свидетельствуют данные работы Н. Ellmann и соавт. [18]. Авторы показали, что у пациентов с тяжелой подагрой коррекция образа жизни на протяжении 18 мес приводит к незначительному снижению сывороточного уровня МК (с $7,2 \pm 1,7$ до $6,7 \pm 1,7$ мг/дл), более чем в половине случаев этого достаточно для полного растворения имеющихся отложений кристаллов уратов в исследуемой области (стопа).

«Ограничение употребления кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы условно рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

Указание на кукурузу в данной рекомендации объясняется ее использованием в США для приготовления подслащенных напитков. Известно, что употребление фруктозы из расчета 1 г/кг массы тела увеличивает концентрацию сывороточного уровня МК на $1-2$ мг/дл в течение 2 ч после приема [19]. Ассоциируется с высоким уровнем МК и употребление искусственно подслащенных газированных напитков [20]. В американском проспективном когортном исследовании, длившемся 22 года, изучали влияние фруктозосодержащих напитков на риск развития подагры у 78 906 женщин. За годы наблюдения было зарегистрировано 778 подтвержденных случаев подагры. По сравнению с употреблением менее 1 порции сладкой газированной воды в месяц относительный риск (ОР) подагры для 1 порции в день составил 1,74 (95% доверительный интервал, ДИ 1,19–2,55), для 2 порций или более — 2,39 (95% ДИ 1,34–4,26; $p<0,001$ для тенденции); для апельсинового сока — соответственно 1,41 (95% ДИ 1,03–1,93) и 2,42 (95% ДИ 1,27–4,63; $p=0,02$ для тенденции) [21]. При этом влияние цитрусовых на риск развития гиперурикемии не столь негативно — в ряде исследований апельсинового сока и лимонада показано их обратное (уратснижающее) действие [22]. У мужчин 1 порция подслащенных напитков в день, неза-

висимо от других факторов, увеличивала риск развития подагры в 1,45 раза, 2 порции и более — в 1,85 раза [23]. Диетические напитки на риск возникновения подагры не влияли ни у мужчин, ни у женщин [21, 23]. Прицельных исследований фруктозосодержащих напитков при подагре не проводилось.

«Использование программы похудения (конкретная программа не одобрена) условно рекомендуется пациентам с подагрой, имеющим избыточную массу тела/ожирение, независимо от активности заболевания».

Единственным объяснением того, по какой причине данная рекомендация условна, является недостаточное число исследований. В работе Т. Gibson и соавт. [11], включавшей небольшую группу пациентов ($n=11$), средний возраст — 49 лет, страдавших ожирением и подагрой, не принимавших уратснижающие препараты как минимум в течение 2 нед до начала исследования и избегавших употребления высококалорийных продуктов в течение 4–8 нед, было показано снижение средней массы тела с $83,3 \pm 9,4$ до $78,4 \pm 10,0$ кг, сывороточного уровня МК — с $7,8 \pm 1,42$ до $6,7 \pm 1,3$ мг/дл, что, однако, не было статистически значимым. В рамках популяционного исследования MRFIT наблюдалось 11 816 лиц без подагры, из которых 21% имели нормальный ИМТ, 55% — избыточную массу тела и 23% — ожирение [24]. В течение 7 лет у 408 участников развился приступ подагры, при этом у 132 из них приступы артрита рецидивировали. Исходное наличие ожирения увеличивало риск возникновения подагры в 2,6 раза (скорректированное ОШ 2,60; 95% ДИ 1,90–3,57), но не влияло на рецидивы приступов (скорректированное ОШ 0,98; 95% ДИ 0,53–1,81). Однако по сравнению со стабильной массой тела ($\pm 3,5\%$) ее увеличение более чем на 5% приводило к нарастанию риска рецидива артрита (скорректированное ОШ 1,60; 95% ДИ 0,89–2,89), тогда как при снижении массы тела более чем на 5% отмечена тенденция к уменьшению вероятности возникновения рецидива (скорректированное ОШ 0,61; 95% ДИ 0,32–1,16). Р.Н. Dessen и соавт. [25], изучив влияние диеты на течение подагры и уровень урикемии у 13 больных с плохо контролируемым заболеванием и избыточной массой тела или ожирением, выявили, что при средней потере массы тела 7,7 кг сывороточный уровень МК снижался на 1 мг/дл. Кроме того, наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты острых приступов артрита.

В исследовании, включавшем небольшую группу пациентов ($n=12$) с подагрой и ожирением, которые перенесли бариатрическую операцию (средняя потеря массы тела — 34,3 кг через 12 мес после вмешательства), было продемонстрировано снижение сывороточного уровня МК на 2,0 мг/дл, хотя в течение первого месяца после операции уровень МК сывотки повышался [26]. При этом исходно уровень МК был выше целевого у 10 (83%) пациентов, а через 12 мес — только у 4 (33%), остальные пациенты в уратснижающей терапии не нуждались. Важно отметить, что небольшое снижение массы тела посредством низкокалорийной диеты перед хирургическим лечением не приводило к уменьшению сывороточного уровня МК.

«Назначение добавок витамина С условно не рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

Подобное решение ожидаемо, но основано на недостаточной доказательной базе. В цитируемых исследованиях с

небольшим числом участников, страдающих подагрой, применение низких доз витамина С (500 мг/сут) [27] или соблюдение обогащенной витамином С диеты [16] не влияло на сывороточный уровень МК. Этот вывод подтверждает и метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по данным которого среднее снижение сывороточного уровня МК при применении витамина С составило всего 0,3 мг/дл [28]. Однако в других работах продемонстрировано статистически значимое уменьшение как уровня МК в сыровотке крови, особенно при применении витамина С в больших дозах (до 8 г/сут) [29, 30], так и риска развития подагры [31].

Для сравнения проанализируем отношение к модификации образа жизни в рекомендациях EULAR (European League Against Rheumatism). Если 2006 г. в этих рекомендациях немедикаментозным методам лечения был посвящен 1 из 14 тезисов, то в последней обновленной версии 2016 г. — уже 1 из 3 основополагающих тезисов, не требующих дополнительного обсуждения [32]. В нем сказано, что получить рекомендации относительно образа жизни должен каждый пациент с подагрой, включая, при необходимости, снижение массы тела, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, избегание переизбытка и чрезмерного употребления мяса и морепродуктов. При этом поощряются прием обезжиренных молочных продуктов и регулярные физические упражнения [4].

Помимо обсуждения компонентов образа жизни, в рекомендациях коротко упоминаются лекарственные препараты, назначение которых может иметь значение для больных подагрой.

«Перевод с гидрохлортиазида на альтернативный антигипертензивный препарат, когда это возможно, условно рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

«Предпочтительный выбор лозартана в качестве гипотензивного средства, когда это возможно, условно рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

«Прекращение приема низких доз аспирина (при наличии соответствующих показаний) условно не рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

«Назначение фенофибрат или переключение на этот препарат для снижения уровня холестерина условно не рекомендуется пациентам с подагрой, независимо от активности заболевания».

Комментарии к данным тезисам обобщены и лаконичны, а их основная идея, состоящая в том, что прекращение приема или добавление к лечению конкретного лекарственного препарата следует рассматривать только тогда, когда потенциальная польза от изменения концентрации МК превышает потенциальный риск или вред от смены терапии, бесспорна. Несмотря на существование нескольких реальных альтернатив низким дозам аспирина, было принято решение не прекращать прием препарата, если пациент принимает его по показаниям. В связи с этим интересно, что к небольшому повышению уровня МК в сыровотке крови приводит прием тикагрелора, который назначают в комбинации с аспирином для профилактики тромбоза при остром коронарном синдроме, нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда [33]. При этом негативное влияние ас-

пирина на уратный обмен неочевидно. По данным недавно опубликованного многоцентрового РКИ, 3-недельный прием аспирина в дозе 50 или 100 мг/сут у пациентов старше 60 лет с ишемической болезнью сердца или множественными сердечно-сосудистыми факторами риска не только не вызывал увеличения сывороточного уровня МК при нормоурикемии, но и статистически значимо снижал его при наличии гиперурикемии (с 429 до 392 мкмоль/л; $p < 0,001$) [34]. Сходное решение было принято в отношении рекомендации, касающейся назначения или отмены холестеринснижающих средств (статины, секвестранты желчных кислот, препараты никотиновой кислоты и др.) [6], а также фенофибрат, так как, по мнению экспертов, уратснижающий эффект [35] препарата превосходит потенциальный риск развития нежелательных явлений. Хотя влияние лозартана на уровень урикемии минимален, именно высокий профиль его безопасности стал основанием для рекомендации выбора этого препарата среди других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Таким образом, нивелируя ценность коррекции пищевого рациона, авторы рекомендаций подводят нас к очевидной необходимости более широкого применения медикаментозного лечения подагры, в частности уратснижающей терапии (УСТ). Так, УСТ назначают пациентам, имеющим не менее двух приступов артрита в год, при наличии тофусов или рентгенологических признаков подагры, при упоминании хотя бы об одном приступе артрита при наличии хронической болезни почек (ХБП) ≥ 3 стадии или мочекаменной болезни (МКБ) либо при сывороточном уровне МК > 9 мг/дл (540 мкмоль/л) [1]. Еще более радикальны в отношении показаний к УСТ при подагре рекомендации Французской ассоциации ревматологов, в которых рассматривается возможность назначения УСТ всем без исключения больным подагрой, учитывая, что само заболевание является независимым фактором риска общей и преждевременной смерти [36], а применение препаратов, снижающих уровень МК, может этот риск уменьшать [37]. В проспективном исследовании F. Perez Ruiz и соавт. [37] 1192 пациентов с подагрой (92% мужчин, возраст $60,8 \pm 13,6$ года, в 79,0% случаев диагноз подтвержден данными микроскопии) наблюдали в среднем на протяжении 48 мес. За это время умерли 158 (13%) пациентов. Было проведено сравнение смертности у пациентов с достигнутым (< 360 мкмоль/л) и недостигнутым (> 360 мкмоль/л) сывороточным уровнем МК. Оказалось, что ОР общей смертности при недостигнутом целевом уровне МК был более чем в 2 раза выше — 2,33 (95% ДИ 1,60–3,41), как и ОР сердечно-сосудистой смертности — 2,05 (95% ДИ 1,21–3,45). Целевой уровень МК был достигнут именно благодаря приему уратснижающих препаратов — аллопуринола, фебуксостата или бензбромарона. Снижение риска смертности не зависело от конкретного препарата, но сравнения между ними не проводилось, а группы пациентов, получавших фебуксостат и бензбромарон, были невелики. Иными словами, достижение стойкой нормоурикемии — фактор, не только благоприятно влияющий на течение подагры, но и определяющий прогноз в целом. Поэтому выбор уратснижающего препарата имеет важное значение. В России, как и во многих других странах, он невелик: это ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол и фебуксостат. И если преимущество фебуксостата перед аллопуринолом в от-

ношении снижения уровня уратов очевидно и продемонстрировано в многочисленных сравнительных РКИ, в том числе в исследовании CARES [38], то в отношении сердечно-сосудистого риска до последнего времени приоритет отдавали аллопуринолу, основываясь на результатах того же исследования CARES. Недостатки этой работы (спорные дизайн и трактовка результатов) многократно обсуждались. Сегодня приоритетными для принятия решения о назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском можно считать данные недавно опубликованного многоцентрового РКИ FAST (The Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), в котором в качестве первичной конечной точки сравнивали показатели общей и сердечно-сосудистой смертности и таких неблагоприятных событий, как госпитализация по поводу несмертельного инфаркта миокарда, инсульта или острого коронарного синдрома, при этом ни по одному из исследуемых событий различий между группами фебуксостата и аллопуринола не получено [39]. Более того, по частоте достижения первичной конечной точки фебуксостат даже имел некоторое преимущество перед аллопуринолом.

Если же ограничить терапию исключительно коррекцией образа жизни, то достижение целевого уровня МК нерелевантно. Мы проанализировали в динамике соблюдения рекомендаций по диетотерапии у 160 мужчин с подагрой. Оказалось, что 19 пациентов отказались от УСТ и ограничились исключительно коррекцией пищевого рациона [40]. Ни у одного из них, несмотря на снижение массы тела, целевой уровень МК сыворотки достигнут не был, и подагра прогрессировала. Другими результатами работы были редкое достижение целевого уровня МК при применении низких доз аллопуринола и плохая приверженность терапии.

Таким образом, обновленные рекомендации ACR 2020 г. по лечению подагры, касающиеся образа жизни, основаны на подробном анализе современной литературы, но при этом не лишены спорных моментов и противоречий. Представляется, что наиболее точно их может охарактеризовать высказывание Жюль Анри Пуанкаре: «Наука не сводится к сумме фактов, как здание не сводится к груде камней». Создается впечатление, что некоторые положения рекомендаций могли быть оспорены еще до официальной публикации, а многие носят условный характер, что предполагает возможность их игнорирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):328-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18.
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
3. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1246. doi: 10.1093/rheumatology/kex250.
4. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
5. Владимиров СА, Елисеев МС, Ильиных ЕВ и др. Подагра. Клинические рекомендации. [Vladimirov SA, Eliseev MS, Ilyinikh EV, et al. Gout. *Clinical guidelines*.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
6. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
7. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, Merriman TR. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population-based cohorts. *BMJ*. 2018 Oct 10;363:k3951. doi: 10.1136/bmj.k3951.
8. McCormick N, Rai SK, Lu N, et al. Estimation of Primary Prevention of Gout in Men Through Modification of Obesity and Other Key Lifestyle Factors. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2027421. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27421.
9. Yang HJ, Liu M, Kim MJ, Park S. The haplotype of *SLC2A9_rs3733591*, *PKD2_rs2725220* and *ABCG2_rs2231142* increases the hyperuricaemia risk and alcohol, chicken and processed meat intakes and smoking interact with its risk. *Int J Food Sci Nutr*. 2020 Aug 17;1-11. doi: 10.1080/09637486.2020.1807474. Online ahead of print.
10. Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jun 11;296(6637):1641-2. doi: 10.1136/bmj.296.6637.1641-a.
11. Gibson T, Kilbourn K, Horner I, Simmonds HA. Mechanism and treatment of hypertriglyceridaemia in gout. *Ann Rheum Dis*. 1979 Feb;38(1):31-5. doi: 10.1136/ard.38.1.31.
12. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Алкоголь и клиническая картина у больных подагрой. Современная ревматология. 2007;1(1):37-42. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonova VA, Nasonov EL. Alcohol and the clinical picture of gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):37-42. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2007-437
13. Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):311-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019. Epub 2014 Jan 17.
14. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004 Apr 17;363(9417):1277-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
15. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1448-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215. Epub 2012 May 30.
16. Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J*. 2015 Feb;45(2):189-94. doi: 10.1111/imj.12661.
17. Flynn TJ, Cadzow M, Dalbeth N, et al. Positive association of tomato consumption with serum urate: support for tomato consumption as an anecdotal trigger of gout flares. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Aug 19;16:196. doi: 10.1186/s12891-015-0661-8.
18. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of Conventional Uric Acid Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):150-6. doi: 10.1002/art.41063. Epub 2019 Dec 10.
19. Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, et al. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*. 1970 Dec 19;2(7686):1310-1. doi: 10.1016/s0140-6736(70)92269-5.
20. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK.

- Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan 15;59(1):109-16. doi: 10.1002/art.23245.
21. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA.* 2010 Nov 24;304(20):2270-8. doi: 10.1001/jama.2010.1638. Epub 2010 Nov 10.
22. Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):436-45. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet for gout and hyperuricemia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(4):436-45. (In Russ.)].
23. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008 Feb 9;336(7639):309-12. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE. Epub 2008 Jan 31.
24. Nguyen UD, Zhang Y, Louie-Gao Q, et al. Obesity Paradox in Recurrent Attacks of Gout in Observational Studies: Clarification and Remedy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr;69(4):561-6. doi: 10.1002/acr.22954.
25. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jul;59(7):539-43. doi: 10.1136/ard.59.7.539.
26. Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):797-802. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203970. Epub 2013 Nov 19.
27. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Jun;65(6):1636-42. doi: 10.1002/art.37925.
28. Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Sep;63(9):1295-306. doi: 10.1002/acr.20519.
29. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med.* 1976 Apr;84(4):385-8. doi: 10.7326/0003-4819-84-4-385.
30. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1843-7. doi: 10.1002/art.21105.
31. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606.
32. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6):600-9. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(6):600-9. (In Russ.)].
33. Nardin M, Verdoia M, Pergolini P, et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Jul;26(7):567-74. doi: 10.1016/j.numecd.2016.03.001. Epub 2016 Mar 15.
34. Zhang P, Wang H, Chen XH, et al. Effect of low-dose aspirin on serum uric acid levels in Chinese individuals over 60: subanalysis of a multicentre randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(5): 2719-24. doi: 10.26355/eurrev_202003_20544.
35. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. FIELD investigators. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9. Epub 2018 Feb 26.
36. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine.* 2020 Oct;87(5):395-404. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
37. Perez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, Garcia de Yebenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open.* 2019 Oct 13;5(2): e001015. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
38. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
39. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Nov 28; 396(10264):1745-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
40. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective follow-up). *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5): 10-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2021/3.03.2021/5.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных COVID-19

Аронова Е.С., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обзор посвящен проблеме поиска новых эффективных стратегий лечения коронавирусной болезни (COVID-19). Терапевтической мишенью может стать фактор некроза опухоли α (ФНО α). Приведены теоретические предпосылки успешного использования ингибиторов ФНО α (иФНО α) для лечения COVID-19, описан полученный за время эпидемии практический опыт применения препаратов этой группы, в том числе нашедший отражение в клинических исследованиях. В качестве возможных вариантов терапии рассматриваются два иФНО α — инфликсимаб и адалимумаб. Освещены вопросы безопасности иФНО α при лечении пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и с COVID-19.

Уделено внимание вакцинации против COVID-19, в частности имеющимся на данный момент в России вакцинам, находящимся на разных этапах клинических испытаний.

Сделано заключение о необходимости проведения рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности применения иФНО α при новой коронавирусной инфекции, что позволит перейти от теоретических предпосылок к клинической практике.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; SARS-CoV-2; COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; инфликсимаб; адалимумаб.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС. Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных COVID-19. Современная ревматология. 2021;15(2):89–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-89-93

The Prospects of tumor necrosis factor α inhibitors use in patients with COVID-19

Aronova E.S., Belov B.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

The review highlights the problem of finding new effective treatment strategies for COVID-19. Tumor necrosis factor α (TNF- α) is considered as a therapeutic target. The theoretical basis for the successful use of TNF- α inhibitors (ITNF α) for the treatment of COVID-19 is presented, as well as data on existing practical developments, including ongoing clinical trials. Two drugs from the group of ITNF α — infliximab and adalimumab — are currently being considered as possible options. The safety issues of ITNF α treatment in patients with immunophaling rheumatic diseases and COVID-19 are discussed.

The review also provides current data on vaccination against COVID-19, in particular on the vaccines currently available in Russia, which are at different stages of clinical trials. We conclude that randomized clinical trials of the effectiveness and safety of ITNF- α in patients with the new coronavirus infection are needed. Such trials will promote transition from theoretical speculations to real clinical practice.

Keywords: the new coronavirus infection; inhibitors of tumor necrosing factor α ; SARS-COV-2; COVID-19; immunoinflammatory rheumatic diseases; infliximab; adalimumab.

Contact: Evgeniya Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS. The Prospects of tumor necrosis factor α inhibitors use in patients with COVID-19. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):89–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-89-93

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) была зарегистрирована вспышка новой инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, получившей в дальнейшем название «коронавирусная болезнь» (COVID-19). Эта проблема привлекла внимание не только узких специалистов, но и всей мировой общественности. 30 января 2020 г. ситуация в здравоохранении была признана ВОЗ чрезвычайной, имеющей международное значение. К декабрю 2020 г. насчитывалось 77,3 млн случаев заболевания COVID-19, из них 1,7 млн с летальным исходом.

Одной из важнейших задач здравоохранения стало создание вакцины против коронавирусной инфекции. По состоянию на декабрь 2020 г. на различных стадиях разработки находилось более 200 потенциальных вакцин, 52 из которых получили разрешение на испытания на людях [1]. На 25 января 2021 г. в Российской Федерации зарегистрированы две вакцины против COVID-19: двухкомпонентная векторная — «Спутник-V» (ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) и пептидная — «ЭпиВакКорона»

(ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»). В настоящее время обе вакцины активно изучаются в рамках пострегистрационных клинических исследований. 20 февраля 2021 г. зарегистрирована еще одна отечественная вакцина — «КовиВак», — созданная в ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова». Это целновирионная вакцина, в которой использован специально обработанный вирус SARS-CoV-2, у него нет инфекционных свойств, но сохранена способность вызывать иммунную реакцию. Первая фаза испытаний третьей вакцины проходит успешно [2].

Особенностью новой коронавирусной инфекции является разнообразие клинических вариантов течения — от легких (бессимптомных) до тяжелых, — что требует дифференцированного подхода к выбору тактики лечения. Хотя некоторые многообещающие схемы лечения, в том числе с использованием глюкокортикоидов (ГК), ингибиторов рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6, ряда противовирусных препаратов и др., уже применяются в клинической практике, сохраняется необходимость поиска эффективных стратегий борьбы с COVID-19.

Потенциальной мишенью лекарственного воздействия может стать фактор некроза опухоли α (ФНО α), играющий важную роль в развитии воспалительного ответа. По данным литературы, ФНО α тесно связан с другими провоспалительными цитокинами. Его подавление приводит к быстрому (менее 12 ч) снижению концентраций ИЛ6 и ИЛ1 при активном ревматоидном артрите, а также фактора роста эндотелия сосудов, участвующего в регуляции сосудистой проницаемости, и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GCSF) [3–7]. Ингибирование ФНО α сопровождается уменьшением содержания белков острой фазы: СРБ, гаптоглобина, фибриногена, белка сывороточного амилоида А (SAA1), а также Д-димера и фрагментов протромбина, что потенциально снижает вероятность тромботических осложнений [3, 8–10].

Современные представления о патогенезе COVID-19 создают теоретические предпосылки для применения ингибиторов ФНО α (иФНО α) при этом заболевании. Гипервоспалительные реакции при тяжелом COVID-19 характеризуются повышением в сыворотке крови концентраций ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8 и относительно незначительным уровнем ИЛ1 [11]. При этом ИЛ1 имеет короткий период полураспада в сыворотке. Анализ моноклеарных транскриптомов показал, что при тяжелом течении COVID-19 воспалительный ответ ФНО α — ИЛ1 β является доминирующим, при этом интерферон 1 способен усиливать воспаление, вызванное ФНО α — ИЛ1 β [12]. В исследованиях *in vitro* выявлено, что присоединение спайкового протеина SARS-CoV-1 к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 приводит к повышению активности ФНО-превращающего фермента (tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE), который облегчает проникновение вируса в клетку [13]. Как известно, TACE является ферментом, который отщепляет мембраносвязанный фрагмент и образует растворимый ФНО α , тем самым увеличивая его проникновение в кровоток. Можно предполагать, что высвобождение ФНО α в кровяное русло происходит на ранних стадиях коронавирусной болезни и в избыточных количествах. Эти исследования не

были воспроизведены в моделях SARS-CoV-2, но, тем не менее, служат теоретической базой для раннего применения иФНО α при COVID-19.

Высокая проницаемость капилляров в результате воспаления, вызванного ключевыми провоспалительными цитокинами (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, фактор роста эндотелия сосудов), является основным фактором, приводящим к нарушению функции легких у пациентов с COVID-19. Так, С. Huang и соавт. [14] при ретроспективном сравнении цитокинового профиля у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), и больных COVID-19, которые такое лечение не получали, отметили, что у пациентов ОИТ концентрации в плазме ФНО α , ИЛ2, ИЛ7, ИЛ10, GCSF и интерферон- γ -индуцированного белка 10 (IP10) были выше, чем в контрольной группе. Возможно, применение иФНО α способно блокировать этот механизм и таким образом уменьшать частоту возникновения и тяжесть респираторного дистресс-синдрома и тромботических осложнений, которые являются основными причинами летального исхода при коронавирусной болезни [15]. Эта гипотеза подкрепляется накапливающимися данными регистров.

М. Gianfrancesco и соавт. [16] на основании данных Всемирного ревматологического альянса, включавшего более 600 случаев COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), пришли к выводу, что предшествующее лечение высокими дозами ГК (>10 мг/сут в пересчете на преднизолон) ассоциировалось с более высокой вероятностью госпитализации (относительный риск, ОР 2,05; 95% доверительный интервал, ДИ 1,06–3,96), тогда как предшествующее лечение иФНО α снижало такую вероятность (ОР 0,40; 95% ДИ 0,19–0,81). Сходные результаты были получены при анализе данных регистра PsoProtect: больные кожным псориазом, использовавшие генно-инженерные биологические препараты, реже нуждались в стационарном лечении по поводу COVID-19 (отношение шансов 2,84; 95% ДИ 1,31–6,18) [17].

Предварительные данные реальной клинической практики также внушают осторожный оптимизм. А. Stallmach и соавт. [18] сообщили о 7 пациентах с тяжелым течением COVID-19, не имевших ИВРЗ, которым была проведена одна инфузия инфликсимаба (ИНФ) в дозе 5 мг/кг в течение 3 дней после госпитализации. У всех пациентов отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов на протяжении 10 дней после введения ИНФ. В одном случае наблюдался летальный исход, остальные пациенты выздоровели. Имеются и другие сообщения, позволяющие рассматривать ФНО α как потенциальную терапевтическую мишень при COVID-19 [19–21].

Активно обсуждается проблема безопасности применения иФНО α у больных COVID-19. Известно, что инфекционные осложнения, преимущественно бактериального генеза, в том числе туберкулезная инфекция, — самые частые нежелательные явления при использовании данной группы препаратов [22–24]. В связи с этим нельзя исключить увеличения риска возникновения бактериальной суперинфекции или ее усугубления при COVID-19. Однако результаты двух рандомизированных исследований, в которых изучались исходы септического шока у больных без сопутствующих ИВРЗ, показали, что применение иФНО α не привело к нарастанию частоты вторичных бактериальных инфекций

Клинические исследования иФНО α при COVID-19 Clinical trials of inhibitors of TNF- α inhibitors in COVID-19

Исследование	Регистрационный №	Исследуемая схема	Препарат сравнения	Распределение пациентов
CATALYST [36]	ISRCTN40580903	СТ + ИНФ	СТ	1/1 (60 пациентов в каждой группе)
ACTIV-1 [37]	NCT04593940	Ремдесивир + ИНФ 5 мг/кг	СТ	3/1 (планируется включить 2190 пациентов)
Tufts [38]	NCT04425538	ИНФ 5 мг/кг	Отсутствует	17/0
Xu [39]	ChiCTR2000030089	СТ + АДА	СТ	30/30
AVID-CC [40]	ISRCTN33260034	СТ + АДА 80 или 160 мг	СТ	375/375

Примечание. СТ – стандартная терапия.

[25–26]. Кроме того, риск развития инфекционных осложнений, как правило, ассоциирован с кумулятивной дозой препарата, в то время как при COVID-19 ожидаемое воздействие будет ограничено 1–2 введениями, что минимизирует указанный риск [27]. Это подтверждается данными наблюдательных исследований исходов COVID-19 у пациентов, получавших иФНО α по поводу ИБПЗ [16, 17, 21, 28].

В целом безопасность иФНО α хорошо изучена. Они успешно применяются у пациентов с коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у детей, беременных и при грудном вскармливании [29–33]. Краткосрочное лечение иФНО α не сопровождается увеличением риска развития онкологических заболеваний [34]. Таким образом, иФНО α могут быть включены в схемы лечения COVID-19 у наиболее уязвимых групп пациентов.

Место иФНО α в схеме терапии COVID-19 требует дополнительного изучения. М. Feldmann и соавт. [15] полагают, что их применение целесообразно в первые дни госпитализации у пациентов с ранней стадией COVID-19, имеющих высокий риск неблагоприятного течения инфекции, поскольку к этому моменту уже запускаются естественные механизмы противовирусной защиты и выработка провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО.

На сегодня в мире зарегистрировано несколько клинических исследований, посвященных изучению новых стратегий лечения COVID-19, в том числе с использованием иФНО α (см. таблицу) [35].

В настоящее время для лечения тяжелого течения COVID-19 рассматриваются два препарата из группы иФНО α – ИНФ и адалимумаб (АДА). В исследовании CATALYST [36] участвуют взрослые пациенты, госпитализированные с коронавирусной инфекцией, верифицированной с помощью полимеразной цепной реакции и протекающей с поражением легких по данным компьютерной то-

мографии и высоким уровнем лабораторных маркеров воспаления (СРБ >40 мг/л). Публикация предварительных результатов ожидается в течение нескольких месяцев. На стадии включения пациентов находится еще одно исследование эффективности ИНФ α [38]. Изучаемую группу составят пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, нуждающиеся в оксигенации. Проходят стадию регистрации исследования ACTIV-1 и AVID-CC. Первое будет посвящено сравнению нескольких схем лечения, в том числе комбинации ремдесивира + ИНФ α [37], второе – изучению эффективности АДА с применением нагрузочных доз (80 и 160 мг) [40].

Основой для дальнейшего поиска эффективных методов лечения может послужить понимание важной роли рецепторов ФНО α (провоспалительного – TNFR1 – и противовоспалительного – TNFR2) в развитии воспаления [41]. Предполагают, что блокирование TNFR2 может увеличить частоту развития оппортунистических инфекций, а также респираторных и сердечно-сосудистых расстройств. Представляется более перспективным поиск агента, избирательно блокирующего TNFR1, поскольку в этом случае регуляторная функция Т-клеток, участвующих в развитии воспаления при COVID-19, остается неизменной [42–44].

COVID-19 является одной из наиболее значимых медицинских и научных проблем нашего времени. Отсутствие эффективных схем терапии побуждает к поиску новых стратегий. Более чем 20-летняя история применения иФНО α в терапевтической практике, известный профиль безопасности, предварительные клинические данные об эффективности при коронавирусной болезни обосновывают перспективность их использования при этой инфекции. Для подтверждения теоретических предпосылок необходимы дальнейшие исследования, которые позволят обосновать более широкое внедрение иФНО α в клиническую практику при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO (16.12.2020). <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
2. Разрабатываемые и используемые в России вакцины. [Vaccines developed and used in Russia.] <https://вакцина.стопкоронавирус.рф>
3. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999 Aug 1;163(3):1521-8.
4. Paleolog EM, Young S, Stark AC, et al. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1258-65. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1258::AID-ART17>3.0.CO;2-1.
5. Majewska E, Paleolog E, Baj Z, et al. Role of tyrosine kinase enzymes in TNF-alpha and IL-1 induced expression of ICAM-1 and VCAM-1 on human umbilical vein endothelial cells. *Scand J Immunol*. 1997 Apr;45(4):385-92. doi: 10.1046/j.1365-3083.1997.d01-412.x.
6. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol*. 2001;19:163-96.

- doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.163.
7. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995 May;146(5): 1029-39.
 8. Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med.* 1989 Nov 1;170(5):1627-33. doi: 10.1084/jem.170.5.1627.
 9. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol.* 1991 Oct;21(10):2575-9. doi: 10.1002/eji.1830211039.
 10. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun.* 2008 Sep;31(2):175-9. doi: 10.1016/j.jaut.2008.07.002. Epub 2008 Aug 15.
 11. Del Valle DM, KimSchulze S, Huang H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-43. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Epub 2020 Aug 24.
 12. Lee JS, Park S, Jeong HW, et al. Immunophenotyping of COVID19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID19. *Sci Immunol.* 2020 Jul 10;5(49):eabd1554. doi: 10.1126/sciimmunol.abd1554.
 13. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jun 3;105(22):7809-14. doi: 10.1073/pnas.0711241105. Epub 2008 May 19.
 14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
 15. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of antitumour necrosis factor therapy for COVID19 are urgently needed. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1407-09. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8. Epub 2020 Apr 9.
 16. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29.
 17. Mahil SK, Dand N, Mason KJ, et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;147(1):60-71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.007. Epub 2020 Oct 16.
 18. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, et al. Infliximab against severe COVID-19- induced cytokine storm syndrome with organ failure-a cautionary case series. *Crit Care.* 2020 Jul 17; 24(1):444. doi: 10.1186/s13054-020-03158-0.
 19. Rodriguez-Lago I, Ramirez de la Piscina P, Elorza A, et al. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque country (Spain). *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):781-3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.043. Epub 2020 Apr 21.
 20. Waggenshauser CH, Tillack-Schreiber C, Berchtold-Benchieb C, et al. Letter: immunotherapy in IBD patients in a SARS-CoV-2 endemic area. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep;52(5):898-9. doi: 10.1111/apt.15897.
 21. Winthrop KL, Brunton AE, Beekmann S, et al. COVID-19 Study Team. SARS-CoV-2 infection among patients using immunomodulatory therapies. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):269-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218580. Epub 2020 Aug 5.
 22. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2): CD008794. doi: 10.1002/14651858. CD008794.pub2.
 23. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(6):905-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825. Epub 2018 Mar 28.
 24. Аронова ЕС, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):31-6. [Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. The tolerability of infliximab in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58(1):31-6. (In Russ.)].
 25. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA.* 1995 Mar 22-29;273(12):934-41.
 26. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med.* 1996 Sep;24(9):1431-40. doi: 10.1097/00003246-199609000-00002.
 27. Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb; 79(2):285-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102. Epub 2019 Oct 31.
 28. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2): 481-91.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032. Epub 2020 May 18.
 29. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, et al. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015 May 21;1(1):e000080. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000080. eCollection 2015.
 30. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. CORONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):576-82. doi: 10.1136/ard.2010.129916. Epub 2010 Nov 24.
 31. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017 Jan;76:38-52. doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.004. Epub 2016 Nov 30.
 32. Clowse M, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1890-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384. Epub 2017 Aug 16.
 33. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2): 228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196. Epub 2017 Oct 13.
 34. Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Aug;17(8):504-15. doi: 10.1038/s41571-020-0352-8. Epub 2020 Apr 3.
 35. Robinson PC, Liew DF, Liew JW, et al. The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19. *Med (N Y).* 2020 Dec 18;1(1):90-102. doi: 10.1016/j.medj.2020.11.005. Epub 2020 Dec 3.
 36. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'.

- Ann Rheum Dis.* 2020 Sep;79(9):1156-162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. Epub 2020 May 26.
37. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593940>
38. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425538?term=infliximab&cond=covid&draw=2&rank=1> (accessed Jun 19 2020).
39. Chinese Trial Clinical Registry. A randomized, open-label, controlled trial for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) (ChiCTR2000030089). <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49889>
40. Mahase E. Covid-19: Anti-TNF drug adalimumab to be trialled for patients in the community. *BMJ*. 2020 Oct 1;371:m3847. doi: 10.1136/bmj.m3847.
41. McCann F, Shepard HM, Feldmann M. Treating cytokine storms in COVID-19 patients. 23 Oct 2020. <https://www.drugtargetreview.com/article/74674/treating-cytokine-storms-in-covid-19-patients>.
42. McCann FE, Perocheau DP, Ruspi G, et al. Selective tumor necrosis factor receptor I blockade is antiinflammatory and reveals immunoregulatory role of tumor necrosis factor receptor II in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2728-38. doi: 10.1002/art.38755.
43. Tseng WY, Huang YS, Clanchy F, et al. TNF receptor 2 signaling prevents DNA methylation at the Foxp3 promoter and prevents pathogenic conversion of regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Oct 22;116(43):21666-72. doi: 10.1073/pnas.1909687116. Epub 2019 Oct 9.
44. Meckiff BJ, Ramirez-Suastegui C, Fajardo V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19. *Cell*. 2020 Nov 25; 183(5):1340-53.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.001.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2021/18.03.2021/21.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190148-3 «Comorbid infections in rheumatic diseases and anti-rheumatic therapy safety problems».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассмотрены как хорошо изученные, так и некоторые малоизвестные методы лечения аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита (АС), которые появились в последние годы, а также перспективные направления терапии АС.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(2):94–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105

Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment

Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Well-established and some little-known treatments of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis (AS), which have appeared in recent years are discussed, also discussed are emerging trends for AS treatment.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; therapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs; biological disease modifying antirheumatic drugs.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes Sh.F. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):94–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105

Анкилозирующий спондилит — АС (M45.0) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Традиционно лечение аксиального спондилоартрита (аксСПА), в том числе АС, подразделяется на консервативное и хирургическое. В настоящем сообщении будут рассмотрены как хорошо изученные, так и некоторые малоизвестные методы лечения данного заболевания, которые появились в последние годы, а также перспективные направления терапии АС.

Нефармакологические методы лечения

Немедикаментозные методы лечения играют важную роль в ведении пациентов с аксСПА. В первую очередь следует отметить, что ASAS–EULAR (Assessment of SpondyloArthritis international Society — European League Against Rheumatism) рекомендуют информировать больных о заболевании и разъяснять им пользу регулярных физиче-

ских упражнений и отказа от курения [2]. Установлено, что лечебная физкультура (ЛФК) при аксСПА является важной частью немедикаментозной терапии и дает хороший клинический эффект, особенно при занятиях в организованных группах под руководством инструктора [3]. Контролируемые групповые упражнения приводят к более выраженному улучшению качества жизни, подвижности позвоночника и глобальной оценки пациентом своего состояния, чем неконтролируемые индивидуальные программы упражнений [4] или их самостоятельное выполнение дома [5]. В свою очередь, включение аэробных тренировок, кардиореспираторных упражнений и образовательных программ в традиционные программы ЛФК способно улучшить клинические результаты [6], как и гидрокинезотерапия (физические упражнения в воде) [7], хотя разработка наиболее эффективных комплексов физической реабилитации и стандартизация подходов к их оценке остаются актуальными.

Многообещающим является совместное использование кардиореспираторных и силовых упражнений, которое, по данным небольшого пилотного исследования, оказало выраженное позитивное влияние на эмоциональное состояние, утомляемость и работоспособность в течение дня у па-

циентов с аксСпА [8]. Высокоинтенсивные упражнения уменьшают симптомы заболевания (боль, усталость, скованность) и воспалительную активность [9], улучшают функциональные возможности и качество жизни у больных аксСпА.

В то же время авторы анализа когорты DESIR [10] не выявили улучшения функции у пациентов с ранним аксСпА на фоне рано начатой ЛФК (не менее 8 сеансов под руководством инструктора в течение первых 6 мес заболевания). Кроме того, было показано, что, несмотря на субъективное снижение воспалительной активности заболевания и значительное улучшение физической активности у больных как нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА), так и АС [11], качество жизни практически не изменилось, не наблюдалось и положительной динамики биомаркеров костного метаболизма. Это указывает на то, что хотя ЛФК и важна для здоровья пациентов с аксСпА, но, по-видимому, не влияет на костный метаболизм.

Согласно последним данным, отмечен определенный эффект грязелечения (Эуганская термальная зона, провинция Падуа, Италия) [12] и иглоукалывания (simple-needlingtherapy) [13]. Однако для подтверждения эффективности этих методов необходимо проведение качественных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В целом большинство авторов позитивно оценивают физиотерапию, но из-за низкого уровня доказательств эффективности метода с осторожностью относятся к его использованию, особенно у пациентов с остеопорозом, анкилозами, высокой активностью заболевания.

Таким образом, медицинская реабилитация, или восстановительная медицина, — важный метод лечения ревматических заболеваний (РЗ), в том числе АС. Однако признания специалистов она не получила [14], что связано в первую очередь с недостаточным использованием методов доказательной медицины в данной области. Вместе с тем в последнее время появляются публикации, обобщающие накопленный опыт [15].

При аксСпА важную роль играют пациентские организации. В разных странах органы здравоохранения создают консультативные группы для пациентов с целью вовлечения их в процессы принятия решений, касающихся разных разделов оказания медицинской помощи [16]. Так, в организованную в январе 2014 г. Экспертную группу по изучению СпА при Ассоциации ревматологов России входит президент отечественной пациентской организации «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», который участвует в принятии решений и разработке клинических рекомендаций по ведению и мониторингу больных АС [17–20].

О значении пациентских организаций в ведении больных АС было заявлено еще в первой декаде XXI в. [21], однако доказательства этого положения отсутствовали. В недавно опубликованном исследовании испанских ревматологов [22] показано, что члены пациентских организаций чаще занимаются физическими упражнениями и отказываются от курения, чем не входящие в них больные. Кроме того, члены ассоциаций имеют более низкую активность заболевания, меньше функциональных ограничений и более низкий риск психологического дистресса, несмотря на большую длительность заболевания и применение традиционных схем лечения. Результаты этого исследования подтвердили, что активное участие в работе пациентской орга-

низации благотворно влияет на течение аксСпА, так как способствует формированию правильного образа жизни.

Отдельного внимания заслуживает удаленный мониторинг больных, который активно развивается в последнее время. Как показывают данные китайских авторов, из 1201 больного аксСпА, установившего на смартфон программу SpAMS (Smart-phone SpondyloArthritis Management System), в начале наблюдения неактивное заболевание или минимальную его активность имели 57%, а через 13 мес — 79% больных [23, 24]. При этом непрямым медицинским расходам снизились на 16%. Системы дистанционного мониторинга больных оказывают реальную помощь как альтернативный метод связи пациента с лечащим врачом [25].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о благотворном влиянии некоторых методов медицинской реабилитации на пациентов с АС. Однако их использование при нр-аксСпА изучено мало. Включение в комплекс лечебных мероприятий аэробных и кардиореспираторных упражнений, а также образовательных программ может улучшить клинические исходы, хотя существует потребность в определении наиболее эффективных протоколов [26].

Фармакологические методы лечения

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Традиционно НПВП являются первой линией терапии АС, что отражено в клинических рекомендациях всех ревматологических ассоциаций [20, 27, 28]. НПВП позволяют хорошо контролировать боль и скованность при аксСпА, улучшают функциональные возможности пациентов [29], а также уменьшают выраженность активного сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [30]. При этом различий в эффективности между селективными и неселективными ингибиторами циклооксигеназы 2 не наблюдается [31, 32].

Наиболее спорным остается вопрос о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС. Впервые А. Wanders и соавт. [33] доказали, что постоянный прием цефекоксиба в течение 2 лет замедляет прогрессирование АС. В дальнейшем при апостериорном (post hoc) анализе обнаружено, что этот эффект более выражен у пациентов с повышенным уровнем острофазовых показателей воспаления или высокой и очень высокой активностью по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [34]. Однако при 2-летнем исследовании диклофенака снижение скорости прогрессирования АС подтвердить не удалось [35]. Позже было доказано замедление прогрессирования структурных изменений позвоночника у больных АС, имеющих высокий индекс приема НПВП. Этот эффект наблюдался почти исключительно у пациентов, у которых исходно выявлены синдесмофиты и повышенный уровень СРБ [36]. Результаты нашего исследования позволили предположить, что при раннем аксСпА непрерывное применение НПВП может уменьшать рентгенологическое прогрессирование сакроилиита [37].

Глюкокортикоиды (ГК). Вопрос о применении ГК у больных аксСпА обсуждается только при неэффективности или недостаточной эффективности НПВП [38]. Их введение в КПС рассматривается как один из способов лечения СпА. Эффективность введения ГК в КПС по сравнению с плацебо была доказана в двух РКИ (n=30), проведенных в конце прошлого столетия [39, 40]. Впоследствии в откры-

тых исследованиях хороший ответ на локальную терапию ГК при сакроилиите был зарегистрирован более чем в 80% случаев, средняя продолжительность улучшения — более 8 мес, отмечалось уменьшение признаков остеоита по данным МРТ [41].

Не только в европейских, но и в последних рекомендациях американских ревматологов строго не показано системное применение ГК [27, 28]. Однако еще в 2014 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования длительностью 2 нед, показавшие, что ежедневный пероральный прием преднизолона в дозе 50 мг быстро приводит к заметному клиническому улучшению у пациентов с активным АС [42]. Хотя длительность достигнутого эффекта не была указана, данный метод, по-видимому, можно использовать в клинической практике в качестве бридж-терапии.

Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). Метотрексат и лефлуномид, активно применяемые при ревматоидном артрите (РА), практически не рекомендуются для лечения АС, особенно при наличии только аксиальных проявлений. В то же время они могут назначаться пациентам с периферическими артритом или хроническим увеитом. В соответствии с рекомендациями ASAS сульфасалазин является препаратом выбора при периферической симптоматике [27]. Однако все эксперты сходятся во мнении, что сБПВП при АС мало эффективны и существенно не влияют на течение заболевания.

Таргетные сБПВП. Это новый класс лекарственных препаратов для лечения РЗ, которые используются при РА, активно внедряются при псориатическом артрите (ПсА) и изучаются при аксСпА.

К настоящему времени уже три ингибитора Янус-киназ — тофацитиниб (ТОФА, нацеленный на JAK 1, 2 и 3), филготиниб и упадацитиниб (оба направлены преимущественно на JAK 1) — показали клиническое превосходство над плацебо при АС.

Результаты 16-недельного плацебо-контролируемого РКИ II фазы продемонстрировали значительную эффективность ТОФА при активном АС, резистентном к НПВП [43]. Самая высокая частота достижения ASAS20 наблюдалась при приеме дозы 10 мг/сут, особенно у пациентов как с повышенным уровнем СРБ, так и с признаками активного сакроилиита по данным МРТ. Связи между дозой препарата и частотой достижения клинического ответа не отмечено. Различия в эффективности ТОФА и плацебо проявились через 4–8 нед после начала их применения, что свидетельствовало о более медленном развитии ответа на терапию, чем при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α).

Данные II фазы 12-недельного плацебо-контролируемого РКИ, посвященного оценке эффективности филготиниба 200 мг/сут у пациентов с активным АС, рефрактерным к НПВП [44], показали его статистически значимое положительное влияние на активность заболевания, которое отмечалось уже на 1-й неделе. Улучшение по ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) было зафиксировано у 33% больных исследуемой группы и 2% пациентов группы плацебо. Как и при применении ТОФА, клинический эффект развивался через 4–8 нед лечения.

Упадацитиниб в дозе 15 мг/сут изучался в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании фазы II–III, в ко-

тором принимали участие 123 пациента с активным АС, рефрактерным к НПВП [45]. Количество больных, достигших ответа по ASAS40 на 14-й неделе лечения, было значительно больше в группе упадацитиниба по сравнению с группой плацебо (52 и 26% соответственно), и это различие наблюдалось уже при первом визите на 2-й неделе. Предварительные данные изучения ингибиторов Янус-киназ при аксСпА демонстрируют их сопоставимую с иФНО α клиническую эффективность.

Другие ингибиторы Янус-киназ (аброцитиниб, итацитиниб, пефицитиниб, руксолитиниб, GSK2586184) в настоящее время изучаются при разных иммуновоспалительных заболеваниях. Активное и быстрое внедрение в клиническую практику препаратов данной группы, способствовало разработке первых рекомендаций по их применению и мониторингу [46].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В настоящее время имеется большое количество разных ГИБП, из которых европейскими, американскими и отечественными ревматологами при аксСпА рекомендуются иФНО α и ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17 [20, 27, 28]. Многочисленные данные подтверждают их эффективность и безопасность при данном заболевании.

иФНО α при аксСпА. Многочисленные исследования, проведенные в начале XXI в., доказали высокую эффективность иФНО α : инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГЛМ) и цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) при аксСпА, причем как при нр-аксСпА, так и при АС. В работе X. Baraliakos и соавт. [47] подтверждены клиническая эффективность и безопасность 12-месячной терапии иФНО α в реальной клинической практике, что согласуется с данными, полученными ранее в РКИ.

В настоящее время иФНО α остаются наиболее широко назначаемыми ГИБП при аксСпА, однако при их использовании нередко развивается первичная или вторичная неэффективность. В исследовании португальских авторов, изучавших влияние причин прекращения терапии первым иФНО α на ответ на второй иФНО α при аксСпА, установлено, что при развитии вторичной неэффективности первого иФНО α ответ на второй иФНО α был лучше, чем при его первичной неэффективности [48].

Исходно краткосрочные данные РКИ с использованием иФНО α сравнивались с данными, полученными при исследовании исторических когорт больных АС, которые не получали иФНО α . Эти работы были недостаточно длительными, чтобы установить протективное влияние такой терапии на рентгенологическое прогрессирование АС [49, 50]. Однако в более поздних работах при использовании современных методов оценки аксСпА было продемонстрировано значительное снижение скорости рентгенологического прогрессирования при ранней и непрерывной терапии иФНО α , особенно если ее продолжительность превышала 4 года [51]. При последующем анализе было показано, что у пациентов с АС, леченных иФНО α в течение 4–8 лет, рентгенологическое прогрессирование значительно замедляется [52]. В дальнейшем утверждение, что длительный прием иФНО α тормозит патологическую пролиферацию костной ткани при аксСпА, было обосновано и в других работах [53–56]. Помимо этого, при исследовании влияния ИНФ на состояние костной ткани обнаружено [57], что он может значительно улучшить ее метаболизм, тем самым были под-

тверждены данные об увеличении минеральной плотности костной ткани на фоне применения ИНФ [58, 59].

В ранних исследованиях иФНО α , касавшихся стратегии индукции и поддержания ремиссии при аксСПА, показано, что прекращение лечения после достижения ремиссии может быстро привести к обострению заболевания у большинства пациентов. В 2020 г. были опубликованы результаты РКИ C-OPTIMISE [60, 61], цель которого состояла в оценке стратегий поддержания стойкой ремиссии (ASDAS <1,3 в течение минимум 12 нед) у пациентов с ранним аксСПА. Сравнивались стандартные и редуцированные дозы ЦЗП, а также эффект отмены препарата после достижения стойкой ремиссии. За период с 48-й по 96-ю неделю у 83,7% пациентов, получавших полную поддерживающую дозу ЦЗП (200 мг раз в 2 нед), у 79,0% пациентов, использовавших уменьшенную поддерживающую дозу (200 мг раз в 4 нед), и у 20,2% лиц группы плацебо обострения не возникло. При этом у пациентов с рентгенологическим и нр-аксСПА эффективность ЦЗП была сопоставимой. Ранее исследований, посвященных выбору наилучшей стратегии поддержания клинической ремиссии у пациентов с аксСПА, не проводилось, а в предыдущих работах отмена иФНО α часто вызывала рецидив заболевания [62, 63], хотя нередко редукция дозы позволяла удержать достигнутый эффект [64].

Сравнительное исследование эффективности двух иФНО α при АС, включавшее небольшую группу больных, показало сопоставимую эффективность и безопасность ЭТЦ и АДА [65].

В недавно проведенных исследованиях отмечено, что по влиянию на тяжесть симптомов, функциональные показатели, качество жизни и активность в повседневной жизни применение иФНО α совместно с реабилитационными программами более эффективно, чем монотерапия ГИБП [66]. В большинстве исследований реабилитация начиналась после достижения стабилизации состояния пациентов на фоне терапии иФНО α . В двух работах ЭТЦ назначали больным АС после интенсивной реабилитационной программы или после начала генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в комбинации с физиотерапией [67, 68]. Было установлено, что сочетание этих методов в большей степени улучшило функциональные возможности и качество жизни пациентов, чем применение одного из способов лечения. Авторы предположили, что совместное использование иФНО α и реабилитации оказывает синергический эффект, возможно, за счет повышения приверженности больных физическим упражнениям.

Продолжается изучение влияния иФНО α на течение увеита при АС. Ранее, в том числе отечественными исследователями, было показано, что при аксСПА иФНО α уменьшают частоту и длительность обострений увеита [69]. Анализ данных реальной клинической практики также подтвердил, что ГИБТ, в частности ГЛМ, позволяет не только хорошо контролировать активность АС, но и снижать частоту возникновения острого переднего увеита [70].

По данным последнего систематического обзора [71], ожирение увеличивает вероятность потери эффективности иФНО α у пациентов с аксСПА. Имеющиеся данные о роли курения как предиктора ответа на терапию, которое ранее ассоциировалось с ухудшением течения заболевания и сни-

жением эффективности ГИБП, являются неубедительными и требуют дальнейшего изучения.

Значительная клиническая эффективность и очень высокая стоимость ГИБП привели к тому, что как только закончилась патентная защита оригинальных препаратов, началось активное производство и внедрение в клиническую практику их биоаналогов. Использование биоаналогов увеличивается: например, в Европе в 2016 г. они занимали четверть (24%) всего рынка ГИБП [72]. Сегодня созданы биоаналоги ИНФ, АДА и ЭТЦ.

Учитывая, что молекулы ГИБП очень большие и имеют сложную структуру, а их производство требует применения трудоемких биотехнологий, синтезировать биоаналог, идентичный оригинальному препарату, практически невозможно. Поэтому с момента появления биоаналогов их эффективность и переносимость активно сравнивают с таковыми оригинальных препаратов. Так, по данным скандинавских авторов, у биоинавных пациентов с аксСПА [73] продолжительность удержания на терапии биоаналогами ИНФ и ЭТЦ была такой же, как у оригинальных ГИБП. В то же время переключение с оригинального ЭТЦ на его биоаналог (SB4) сопровождалось меньшим удержанием на терапии и снижением активности заболевания в изучаемой группе по сравнению с исторической когортой, получавшей оригинальный препарат [74]. В группе пациентов с воспалительными артритам в 12,6% случаев после переключения с оригинального ЭТЦ на его биоаналог лечение было прекращено либо вследствие развития нежелательных явлений, либо по другим субъективным причинам [75]. В то же время другой биосимиляр ЭТЦ (GP2015) показал полное сходство с оригиналом по клинической эффективности и иммуногенности у больных псориазом [76]. У пациентов с ранним аксСПА, не менее 12 нед находящихся в состоянии ремиссии на биосимиляре ЭТЦ (Yisaipu®), продолжение лечения в полной или половинной дозе превосходило по клиническому эффекту его полное прекращение [77]. При сравнении оригинального ИНФ с его биоаналогом также установлено большое совпадение по параметрам эффективности и безопасности [78, 79].

В Испании после внедрения биоаналогов затраты на лечение аксСПА ГИБП снизились с 11 604 евро в 2009 г. до 7464 евро в 2016 г. вследствие их более низкой стоимости и корректировки цены оригинальных препаратов [80]. В то же время подчеркивается, что наибольший вклад в экономию средств внесла оптимизация тактики лечения. Португальские исследователи также отмечают, что переход с оригинального ИНФ на его биоаналог (СТ-P13) не повлиял на эффективность и безопасность терапии СПА, РА и ПсА, а также на показатели иммуногенности, но позволил снизить затраты на 26,4% [81]. В свою очередь, в датском исследовании [82], в которое было включено 1620 пациентов, затраты до и после немедикаментозного переключения с ЭТЦ на его биоаналог (SB4) были в основном обусловлены амбулаторными посещениями (67 и 72% всех затрат соответственно). После переключения потребность в амбулаторных услугах (8%) и затраты (7%) на них увеличились, а затраты на госпитализацию (55%) и медикаменты (5%) снизились. Большая продолжительность терапии ЭТЦ приводила к увеличению расходов, в то время как пол и сопутствующие заболевания не влияли на стоимость лечения.

ИЛ17 при аксСПА. Роль ИЛ17 в патогенезе СПА активно изучается. Так, только к концу 2019 г. опубликовано более 3000 работ, посвященных этой теме [83]. В настоящее время уже имеются или вскоре появятся новые препараты, направленные против этого цитокина, такие как секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКС), бродалумаб, бимекизумаб и нетакимаб (НТК).

Эффективность и переносимость первых иИЛ17 (СЕК и ИКС) была детально описана несколько лет назад [84–87]. В дальнейшем было показано, что при АС на 3-м и 4-м году наблюдения СЕК демонстрирует устойчивую эффективность, не зависящую от исходного уровня СРБ, и безопасность [88, 89]. К 4-му году наблюдения практически у 80% больных не зафиксировано прогрессирования заболевания.

Настороженное отношение ревматологов к иИЛ17 при лечении больных аксСПА с увеитом не нашло объективного подтверждения в субанализе трех РКИ СЕК (MEASURE 1, MEASURE 2 и MEASURE 3) [90]. Было показано, что частота новых случаев увеита с поправкой на экспозицию составила 1,4 на 100 пациенто-лет. Из 26 описанных случаев увеита 14 (3,3%) были рецидивами, а 12 (1,5%) — возникли впервые. Кроме того, у биоинвазивных больных выявлено 8 обострений увеита и 9 новых случаев, а у пациентов с неадекватным ответом на терапию иФНОα — 6 обострений и 3 новых случая. В целом эти данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска развития увеита на фоне применения СЕК в исследованиях MEASURE. В то же время в 2020 г., впервые на основании данных реальной практики, был описан случай развития парадоксальной реакции на иИЛ17 при АС — передний увеит [91], возникший после отмены двух предшествующих иФНОα (АДА и ЭТЦ) и введения 11 доз СЕК, с полным купированием симптомов после отмены препарата.

В ближайшее время завершится РКИ, в котором сравнивается влияние иФНОα (биоаналог АДА — SDZ-ADL) и иИЛ17 (СЕК) на рентгенологическое прогрессирование АС [92].

Интересные данные были получены при анализе эффективности иИЛ17 ИКС у больных АС [93]. Было показано, что больные, не получавшие иФНОα, чаще достигали хорошего клинического эффекта (ASAS40), чем те, у которых их отменяли из-за первичной или вторичной неэффективности. Кроме того, в исследовании COAST-V переключение с эффективной терапии АДА на ИКС не приводило к потере позитивного ответа на лечение, более того, выявлено его дальнейшее нарастание. Также на фоне терапии ИКС у пациентов отмечались улучшение производительности труда и снижение активности заболевания, которые были достигнуты к 16-й неделе и сохранялись на 52-й неделе наблюдения [94].

Третьим иИЛ17, появившимся на отечественном рынке, является НТК — оригинальное моноклональное антитело к ИЛ17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД» и разрешенное для применения у пациентов с АС, бляшечным псориазом и ПсА. Исследование его эффективности показало, что к 16-й неделе 40% пациентов с АС [95], а к 52-й неделе более 80% достигают улучшений по критериям ASAS40 [96]. В свою очередь, частичная ремиссия по критериям ASAS отмечалась у 15 и 46% больных соответственно на 16-й и 52-й неделях исследования. Через 1 год наблюдения ни один пациент не

был исключен из РКИ из-за неэффективности или развития нежелательных явлений. Следует подчеркнуть, что эффективность НТК не зависела от неэффективности предшествующей терапии иФНОα.

Активно изучается иИЛ17 бимекизумаб [97], который блокирует как ИЛ17А, так и ИЛ17F. Доклинические исследования *in vitro* показали, что ИЛ17А и ИЛ17F взаимодействуют с другими медиаторами воспаления, такими как ФНОα, усиливая воспалительные реакции [98]. Вклад ИЛ17F наряду с ИЛ17А в патологическое костеобразование был показан на модели остеогенной дифференцировки стволовых клеток надкостницы человека. Сделан вывод, что нейтрализация обоих цитокинов сдерживает этот процесс в большей степени, чем ингибирование одного ИЛ17А [99, 100]. Кроме того, было обнаружено, что уровень не только ИЛ17А, но и ИЛ17F в сыворотке крови пациентов с АС достоверно выше, чем у здоровых доноров, и коррелирует с маркерами системного воспаления [101, 102]. В фазе Ib клинического исследования бимекизумаба было подтверждено, что одновременное блокирование ИЛ17А и ИЛ17F может дать хороший клинический эффект [97]: к 48-й неделе практически 60% больных с активным АС достигли ASAS40, а треть — частичной ремиссии.

Данных об эффективности бродалумаба при СПА пока нет. В настоящее время препарат активно изучается при псориазе [103, 104].

Следует отметить, что рентгенологическое прогрессирование АС при применении как иФНОα, так и иИЛ17А обычно сводилось к минимуму или стабилизировалось при длительной терапии (>2 лет), при этом существенных различий между препаратами двух групп практически не наблюдалось [105].

Неудачи в лечении

ИЛ23 играет важную роль в патогенезе аксСПА, однако эффективность при АС иИЛ12/23 устекинумаба (УСТ), а также специфического иИЛ23 рисанкизумаба не подтверждена [106, 107]. По той же причине при аксСПА было остановлено изучение перорального ингибитора фосфодиэстеразы апремиласта [108], хотя при его применении наблюдалась тенденция к клиническому улучшению и некоторой модуляции костных биомаркеров. Также не отмечено клинической эффективности блокаторов рецепторов ИЛ1 [109] и ИЛ6 [110]. Вместе с тем, по нашим данным [111], у пациентов с АС, имеющих высокую лабораторную активность, в первую очередь высокий уровень СРБ и вторичный амилоидоз, может быть весьма эффективным лечение тоцилизумабом. Применение анти-В-клеточной терапии [112, 113], как и блокада Т-клеток АБЦ, не дали положительных результатов при АС [114].

В начале XXI в. зарегистрированная высокая эффективность моноклональных антител позволяла предполагать, что соединение разных молекул в один биспецифический препарат приведет к потенцированию клинического ответа. Был разработан препарат АВТ-122, представляющий собой двойной вариабельный домен моноклональных антител против ИЛ17 и ФНОα. При ПсА в клиническом испытании II фазы он показал эффективность, которая превосходила таковую АДА [115], однако дальнейших публикаций не последовало. Также по соображениям безопасности было прекращено исследование фазы Ib/IIa при псориазе препарата COVA322

(финомаб), нацеленного как на ИЛ17, так и на ФНО α (NCT02243787), его результаты не опубликованы [116].

Другие малоизвестные лекарственные средства

В первую очередь следует упомянуть талидомид, который в середине XX в. был запрещен в большинстве стран из-за «талидомидной трагедии». Однако в дальнейшем было обнаружено, что его применение при проказе дает удивительно хорошие результаты. В дальнейшем определенный клинический эффект был отмечен при некоторых формах лейкоза, ВИЧ, а в 2020 г. обсуждался вопрос об использовании его при новой коронавирусной инфекции — COVID-19. Эффективность талидомида при АС подтверждена в ряде исследований [117, 118]. Интересно, что в Китае для лечения АС этот препарат рассматривается в группе СБПВП наряду с метотрексатом и сульфасалазином [119].

Ингибитор тирозинкиназы нилотиниб обладал некоторой клинической эффективностью при периферическом СпА и был неэффективен при аксиальной симптоматике [120].

В Китае и Японии для лечения РА широко используется игуратимод (Т-614) — новый низкомолекулярный противоревматический препарат со свойствами НПВП и СБПВП. В последние годы его стали назначать и при активном АС [121–124]. Фармакологические исследования показали, что он может ингибировать продукцию различных воспалительных цитокинов, включая ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α , а также иммуноглобулины и ускорять образование костной ткани, ингибируя активацию остеокластов и способствуя дифференцировке остеобластов [125].

В недавнем исследовании установлено, что фактор ингибирования миграции макрофагов (Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF) не только способствует воспалению, но и запускает остеобластическую активность [126], что предполагает новую патогенетическую роль этого плейотропного цитокина при АС. Данное исследование было основано на сообщениях об антителах против CD74, которые чаще выявлялись у пациентов со СпА, чем в контрольной группе или у здоровых лиц [127]. Учитывая, что CD74 является родственным рецептором провоспалительных цитокинов, включая MIF, который оказывает влияние на костный гомеостаз [128], ось MIF–CD74 может быть звеном, соединяющим разрыв между воспалением и формированием новой костной ткани при АС. Действительно, сывороточный уровень MIF был выше у пациентов с АС, чем у здоровых лиц. Интересно, что значение MIF в сыворотке крови оказалось выше у больных с быстрым прогрессированием заболевания по сравнению с пациентами с медленным прогрессированием. Кроме того, повышение уровня MIF в сыворотке крови независимо предсказывало рентгенологическое прогрессирование [129]. Исследования *in vitro* с использованием клеточной линии остеобластов человека показало, что активация β -катенина может быть медиатором формирования новой костной ткани в ответ на активацию MIF.

Потенциально новые методы терапии

Не исключено, что в ближайшее время MIF может стать терапевтической мишенью при АС. Учитывая, что взаимодействие MIF–CD74 способствует выработке ФНО α в воспалительных клетках и стимулирует активацию сигнально-

го пути Wnt, блокирование MIF антителами или ингибиторами может предотвратить рентгенологическое прогрессирование АС. На сегодняшний день проведены или продолжаются несколько РКИ с использованием антител к MIF при раке (NCT01765790) и системной красной волчанке (NCT01541670). Различные низкомолекулярные ингибиторы MIF также оцениваются по другим клиническим параметрам [130] и, следовательно, могут оказаться полезными и при лечении СпА.

Еще одной потенциальной терапевтической мишенью при акСпА может стать гранулоцитарный моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Недавно было показано увеличение количества CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ лимфоцитов, продуцирующих ГМ-КСФ в крови и синовиальной жидкости у пациентов со СпА [131]. ГМ-КСФ рекрутирует предшественники гранулоцитов и моноцитов из активированного костного мозга, прилегающего к суставам, индуцируя формирование более воспалительного фенотипа клеток, а также активируя созревание дендритных клеток, полученных из моноцитов [132]. Он также вызывает разрушение хряща, усиливая выработку матриксных металлопротеиназ и резорбцию кости, активируя RANKL [133]. Было показано, что нейтрализация ГМ-КСФ эффективно снижает воспаление не только в легких, но и в периферических суставах у мышиных моделей SKG со СпА [134]. Маврилимуаб, полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору GM-CSF, в РКИ II фазы у больных РА оказался столь же эффективным, как и ГЛМ [135]. Следовательно, есть перспективы его изучения и при СпА.

Имеются данные, подтверждающие селективную бромодоменную блокаду транскрипционных коактиваторов СВР (CREB-связывающий белок) и p300 в качестве альтернативного подхода к ингибированию Th17-реакций человека [136]. Показано, что коактиватор СВР30 обладает выраженной молекулярной специфичностью для бромодомена СВР и p300 по сравнению с 43 другими бромодоменами. При клеточном тестировании на разнообразной панели культивируемых первичных клеток человека СВР30 снижал выработку иммунными клетками ИЛ17А и других провоспалительных цитокинов, а также ингибировал секрецию ИЛ17А клетками Th17 здоровых доноров при АС и ПсА. Изучается возможность использования СВР30 для лечения АС.

Другая большая область исследований новых терапевтических подходов связана с доставкой лекарств в пораженные ткани с применением нанотехнологий. Эти системы доставки лекарств показали лучшую терапевтическую комплаентность по сравнению с обычными препаратами за счет увеличения времени удержания лекарственного средства в месте действия [137]. К сожалению, в настоящее время ни одного препарата на основе нанотехнологий для АС не зарегистрировано, но они изучались при других воспалительных заболеваниях, таких как остеоартрит, РА и боль в спине, поэтому потенциально могут быть использованы и при АС [138].

Заключение

Таким образом, в настоящее время терапия акСпА — это не только симптоматическое, но и патогенетическое лечение, которое позволяет модифицировать течение заболевания. Появляются новые разработки, которые могут значительно повысить ее эффективность.

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84-8. (In Russ.)].
2. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé O R, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6): 978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
3. Lubrano E, D'Angelo S, Spadaro A, et al. Rehabilitation for ankylosing spondylitis in the era of biologics: any room left for this treatment? *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7): 1228-30. doi: 10.3899/jrheum.110362.
4. Hilberink B, van der Giesen F, Vliet Vlieland T, et al. Supervised group exercise in axial spondyloarthritis: patients' satisfaction and perspective on evidence-based enhancements. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):829-37. doi: 10.1002/acr.23892. Epub 2020 Apr 25.
5. Liang H, Xu L, Tian X, et al. The comparative efficacy of supervised- versus home-based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(8):e19229. doi: 10.1097/MD.00000000000019229.
6. Perrotta FM, Musto A, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4): 479-86. doi: 10.1007/s40744-019-00170-x. Epub 2019 Aug 13.
7. Zao A, Cantista P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2017 Dec; 37(12):1979-90. doi: 10.1007/s00296-017-3829-8. Epub 2017 Oct 5.
8. Sveaas SH, Berg IJ, Fongen C, et al. High-intensity cardiorespiratory and strength exercises reduced emotional distress and fatigue in patients with axial spondyloarthritis: A randomized controlled pilot study. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):117-21. doi: 10.1080/03009742.2017.1347276. Epub 2017 Sep 11.
9. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med*. 2020 Mar; 54(5):292-7. doi: 10.1136/bjsports-2018-099943. Epub 2019 Feb 11.
10. Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudou S. Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016 Mar;83(2):185-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.05.008. Epub 2015 Dec 8.
11. Husakova M, Siebuhr AS, Pavelka K, et al. Changes of patient-reported outcomes and protein fingerprint biomarkers after exercise therapy for axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Jan;38(1):173-9. doi: 10.1007/s10067-017-3802-7. Epub 2017 Aug 30.
12. Cozzi F, Galozzi P, Ciprian L, et al. Mud-bath treatment of seronegative spondyloarthritis: experience at the Euganean Thermal Area. *Int J Biometeorol*. 2020 Jun; 64(6):937-41. doi: 10.1007/s00484-019-01761-7. Epub 2019 Jul 24.
13. Xuan Y, Huang H, Huang Y, et al. The Efficacy and Safety of Simple-Needling Therapy for Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jun 13;2020: 4276380. doi: 10.1155/2020/4276380. eCollection 2020.
14. Сухарева МЛ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ, Агасаров ЛГ. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564-7. [Sukhareva ML, Dubinina TV, Erdes ShF, Agasarov LG. Problems of applying the principles of evidence-based medicine in the medical rehabilitation of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(5):564-7. (In Russ.)].
15. Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Лиля АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584-96. [Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM. Medical rehabilitation in the complex treatment of rheumatic diseases: a review of the literature data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):584-96. (In Russ.)].
16. Wong-Rieger D. Moving from patient advocacy to partnership: a long and bumpy road. *Patient*. 2017 Jun;10(3):271-6. doi: 10.1007/s40271-017-0216-1.
17. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):67-74. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring of efficacy and safety (draft recommendations of the expert group on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(Suppl. 1):67-74. (In Russ.)].
18. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):75-9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(Suppl. 1):75-9. (In Russ.)].
19. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
20. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Expert Group on the study of spondyloarthritis at the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5): 474-84. (In Russ.)].
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
22. Garrido-Cumbrera M, Chacon-Garcia J, Navarro-Compan V, et al. Does Belonging to a Patient Association Is of Help for Patients with Axial Spondyloarthritis? Results from the Atlas Survey. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 May 14;22(6):22. doi: 10.1007/

- s11926-020-00897-5.
23. Ji X, Wang Y, Ma Y, et al. Improvement of disease management and cost effectiveness in Chinese patients with ankylosing spondylitis using a smart-phone management system: A prospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 25;2019:2171475. doi: 10.1155/2019/2171475. eCollection 2019.
 24. Ji X, Hu L, Wang Y, et al. «Mobile Health» for the Management of Spondyloarthritis and Its Application in China. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Nov 19; 21(11):61. doi: 10.1007/s11926-019-0860-7.
 25. Румянцева ДГ, Лиля АМ, Эрдес Ш. Дистанционный мониторинг пациентов с аксиальным спондилоартритом в период пандемии COVID-19: результаты и перспективы использования информационной технологии «ASpine». Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):683-90. [Rumiantseva DG, Lila AM, Erdes S. Remote monitoring of patients with axial spondyloarthritis during the COVID-19 pandemic: results and prospects of using the information technology «ASpine». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(6): 683-90 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-683-690
 26. Perrotta F, Musto A, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4): 479-86. doi: 10.1007/s40744-019-00170-x. Epub 2019 Aug 13.
 27. Van der Heijde D, Ramiro S, Landew O R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
 28. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct; 71(10):1285-99. doi: 10.1002/acr.24025. Epub 2019 Aug 21.
 29. Kroon F, Burg L, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721. Epub 2016 Feb 1.
 30. Tang M, Xue L, Shen Y, et al. Efficacy of long-term nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on magnetic resonance imaging-determined bone marrow oedema in early, active axial spondyloarthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Jan;37(1):245-50. doi: 10.1007/s10067-017-3666-x. Epub 2017 May 11.
 31. Balazcs E, van der Heijde D, Narinder R, et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018 Jan;37(1): 245-50. doi: 10.1007/s10067-017-3666-x. Epub 2017 May 11.
 32. Huang F, Gu J, Liu Y, et al. Efficacy and safety of celecoxib in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a 6-week randomized, double-blinded study with 6-week open-label extension treatment. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014 Dec 5;76:126-33. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.08.002. eCollection
 33. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054.
 34. Kroon F, Landewe R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370. Epub 2012 Apr 24.
 35. Sieper J, Listing J, Poddubny D, et al. Effect of continuous versus ondemand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: Results from a randomised multicenter trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897. Epub 2015 Aug 4.
 36. Poddubny D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10): 1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252. Epub 2012 Mar 29.
 37. Эрдес Ш, Румянцева ДГ, Смирнов АВ, Дубинина ТВ. Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты КОРСАР. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):186-90. [Erdes Sh, Rumyantseva DG, Smirnov AV, Dubinina TV. Disease activity and two-year dynamics of changes in the sacroiliac joints according to instrumental research methods in patients with early axial spondyloarthritis of the CORSAIR cohort. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):186-90. (In Russ.)].
 38. Бочкова АГ. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов. Современная ревматология. 2011;5(1):76-9. [Bochkova AG. The role of glucocorticoids in the treatment of spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):76-9. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2011-656
 39. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*. 1996 Aug;35(8):767-70. doi: 10.1093/rheumatology/35.8.767.
 40. Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 1999;17(1):88-90.
 41. Wendling D. Local sacroiliac injections in the treatment of spondyloarthritis. What is the evidence? *Joint Bone Spine*. 2020 May; 87(3):209-13. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.003. Epub 2019 Jun 16.
 42. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):243-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203055. Epub 2013 Apr 26.
 43. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1340-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322. Epub 2017 Jan 27.
 44. Van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1; 392(10162):2378-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2. Epub 2018 Oct 22.
 45. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214): 2108-17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6. Epub 2019 Nov 12.
 46. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1): 71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.
 47. Baraliakos X, Witte T, De Clerck L, et al. Effectiveness and safety of 12-month certolizumabpegol treatment for axial spondyloarthritis in real-world clinical practice in Europe. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 25; keaa181. doi: 10.1093/rheumatology/keaa181. Epub ahead of print.
 48. Manica SR, Sepriano A, Pimentel-Santos F, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial

- spondyloarthritis: is the reason to switch relevant? *Arthritis Res Ther*. 2020 Aug 21;22(1):195. doi: 10.1186/s13075-020-02288-8.
49. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1462-6. doi: 10.1136/ard.2004.033472. Epub 2005 Mar 18.
 50. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1450-3. doi: 10.1093/rheumatology/kem166. Epub 2007 Jul 10.
 51. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070.
 52. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):710-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202698. Epub 2013 Mar 16.
 53. Pedersen SJ, Weber U, Said-Nahal R, et al. Structural progression rate decreases over time on serial radiography and magnetic resonance imaging of sacroiliac joints and spine in a five-year follow-up study of patients with ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor inhibitor. *Scand J Rheumatol*. 2019 May;48(3):185-97. doi: 10.1080/03009742.2018.1506822. Epub 2018 Nov 13.
 54. Jeong H, Eun YH, Kim IY, et al. Effect of tumor necrosis factor α inhibitors on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2018 May;21(5):1098-1105. doi: 10.1111/1756-185X.13270. Epub 2018 Apr 2.
 55. Park JW, Kwon HM, Park JK, et al. Impact of dose tapering of tumor necrosis factor inhibitor on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2016 Dec 29;11(12):e0168958. doi: 10.1371/journal.pone.0168958. eCollection 2016.
 56. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):63-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211544. Epub 2017 Sep 22.
 57. Li L, Chen B, Zhao H, Wang G. Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep 1;20(3):437-43.
 58. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426. Epub 2008 May 21.
 59. Wang C, Li W. Effects of etanercept and infliximab on bone metabolism indexes in patients with ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med*. 2020 Jan;19(1):585-90. doi: 10.3892/etm.2019.8266. Epub 2019 Dec 2.
 60. Landewe RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumabpegol dose reduction. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):920-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216839. Epub 2020 May 7.
 61. Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, et al. Induction of Sustained Clinical Remission in Early Axial Spondyloarthritis Following CertolizumabPegol Treatment: 48-Week Outcomes from C-OPTIMISE. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):581-99. doi: 10.1007/s40744-020-00214-7.
 62. Landewe R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis (aBILITY-3): a multicentre, randomised, doubleblind study. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):134-44. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31362-X. Epub 2018 Jun 29.
 63. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, et al. Anti-Tnf discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jul;55(7):1188-94. doi: 10.1093/rheumatology/kew033. Epub 2016 Mar 21.
 64. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, et al. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatol Int*. 2015 Sep;35(9):1565-8. doi: 10.1007/s00296-015-3288-z. Epub 2015 May 21.
 65. Wei JC, Tsou HK, Leong PY, et al. Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: An Open-Label Randomized Controlled Crossover Clinical Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 30;7:566160. doi: 10.3389/fmed.2020.566160. eCollection 2020.
 66. Lubrano E, Spadaro A, Amato G, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):542-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.09.012. Epub 2014 Sep 28.
 67. Giannotti E, Trainito S, Arioli G, et al. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1217-30. doi: 10.1007/s10067-014-2647-6. Epub 2014 May 7.
 68. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2006 Oct;33(10):2029-34.
 69. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27-30. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Effect of therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):27-30. (In Russ.).]
 70. Van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab – The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):153-9. doi: 10.3899/jrheum.180312. Epub 2018 Nov 1.
 71. Zurita Prada PA, Urrego Laurin CL, Guillen Astete CA, et al. Influence of smoking and obesity on treatment response in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep 3. doi: 10.1007/s10067-020-05319-6. Online ahead of print.
 72. Goll GL, Haavardsholm EA, Kvien TK. The confidence of rheumatologists about switching to biosimilars for their patients. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):507-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.009. Epub 2018 Apr 6.
 73. Lindström U, Glintröb B, Di Giuseppe D, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars: Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naïve patients with spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019 Oct 23;5(2):e001079. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001079.
 74. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, et al. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1408-18. doi: 10.1002/art.40516. Epub 2018 Aug 6.
 75. Ditto MC, Parisi S, Priora M, et al. Efficacy and safety of a single switch from etanercept originator to etanercept biosimilar in a cohort of inflammatory arthritis. *Sci Rep*. 2020 Sep 30;10(1):16178. doi: 10.1038/s41598-020-73183-0.
 76. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity

- in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018 Mar;32(3):420-7. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2.
77. Li KP, Jin JY, Yang JS, et al. Full dose, half dose, or discontinuation of etanercept biosimilar in early axial spondyloarthritis patients: a real-world study in China. *Arch Med Sci*. 2019 May;15(3):700-5. doi: 10.5114/aoms.2018.76141. Epub 2018 Jun 1.
78. Vesely R, Richardson P. The switch to infliximab biosimilars. *Lancet*. 2017 Jun 10; 389(10086):2266-8. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31258-8. Epub 2017 May 11.
79. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11.
80. Gonzalez-Fernandez M, Villamanan E, Jimenez-Nacher I, et al. Cost evolution of biological agents for the treatment of spondyloarthritis in a tertiary hospital: influential factors in price. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec; 40(6):1528-38. doi: 10.1007/s11096-018-0703-z.
81. Valido A, Silva-Dinis J, Saavedra MJ, et al. Efficacy, immunogenicity and cost analysis of a systematic switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 of all patients with inflammatory arthritis from a single center. *Acta Reumatol Port*. Oct-Dec 2019;44(4):303-11.
82. Glinthorg B, Ibsen R, Bilbo REQ, et al. Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar etanercept lead to increase in healthcare use and costs? A Danish register-based study of patients with inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2019 Aug 12; 5(2):e001016. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001016.
83. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 12;22(1):111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
84. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.
85. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 22;19(1):285. doi: 10.1186/s13075-017-1490-y.
86. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):447-62. doi: 10.1007/s40744-018-0123-5. Epub 2018 Aug 18.
87. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8; 392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
88. Braun J, Deodhar A, Landewe R, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. *RMD Open*. 2018 Nov 21; 4(2):e000749. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000749. eCollection 2018.
89. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):859-68. doi: 10.1093/rheumatology/key375.
90. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, et al. Incidence of Uveitis in Secukinumab-treated Patients With Ankylosing Spondylitis: Pooled Data Analysis From Three Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020 May;2(5):294-9. doi: 10.1002/acr2.11139.
91. Nadwi H, Janaini M, Zammo M, et al. New-Onset Uveitis Possibly Caused by Secukinumab in a 47-Year-Old Male Patient with Long-Standing Ankylosing Spondylitis. *Int Med Case Rep J*. 2020 Aug 5;13:331-4. doi: 10.2147/IMCRJ.S265812.
92. Baraliakos X, Østergaard M, Gensler LS, et al. Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIb Study (SURPASS). *Clin Drug Investig*. 2020 Mar;40(3):269-78. doi: 10.1007/s40261-020-00886-7.
93. Dougados M, Cheng-Chung Wei JCC, Landewe O R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
94. Marzo-Ortega H, Mease PJ, Rahman P, et al. Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):759-74. doi: 10.1007/s40744-020-00225-4. Epub 2020 Aug 19.
95. Erdes S, Nasonov E, Kunder E, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2020;38(1):27-34. Epub 2019 Apr 16.
96. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39-49.
- [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4): 39-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
97. Van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2020 May; 79(5):595-604. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216980. Epub 2020 Apr 6.
98. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual il-17a and il-17f neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from pre-clinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that il-17f contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):523-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212127. Epub 2017 Dec 23.
99. Ammari M, Presumey J, Ponsolles C, et al. Delivery of miR-146a to ly6C(high) monocytes inhibits pathogenic bone erosion in inflammatory arthritis. *Theranostics*. 2018 Nov 13;8(21):5972-85. doi: 10.7150/thno.29313. eCollection 2018.
100. Shah M, Maroof A, al-Hosni RN, et al. Bimekizumab blocks T cell-mediated osteogenic differentiation of periosteal stem cells: coupling pathological bone formation to il-17a and il-17f signaling [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10):1936.
101. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar; 68(3):679-89. doi: 10.1002/art.39464.
102. Poddubnyy D, Vicari A, Haibel H, et al. Interleukin-17 serum levels are associated with markers of systemic inflammation in patients with active ankylosing spondylitis

- [abstract]. ACR/ARHP Annual Meeting; 2013. 103. Elewski B, Rich P, Lain E, et al. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*. 2020 Apr 21:1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1749546. Epub ahead of print.
104. Facheris P, Valenti M, Pavia G, et al. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020 May;33(3):e13403. doi: 10.1111/dth.13403. Epub 2020 Apr 27.
105. Baraliakos X, Gensler LS, D'Angelo S, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 4;12:1759720X20906040. doi: 10.1177/1759720X20906040.
106. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind Placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of Ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):258-70. doi: 10.1002/art.40728. Epub 2018 Dec 29.
107. Baeten D, Østergaard M, Wei JCC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1295-1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328. Epub 2018 Jun 26.
108. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1475-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201915. Epub 2012 Sep 14.
109. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):296-8. doi: 10.1136/ard.2004.023176. Epub 2004 Jun 18.
110. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):95-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203559.
111. Румянцева ДГ, Агафонова ЕМ, Урумова ММ и др. Результаты использования ингибитора интерлейкина 6 при анкилозирующем спондилите (АС). Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):615. [Rumyantseva DG, Agafonova EM, Urumova MM, et al. Results of the use of an interleukin 6 inhibitor in ankylosing spondylitis (AS). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):615. (In Russ.)].
112. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1290-7. doi: 10.1002/art.27383.
113. Протопопов МС, Эрдес ШФ, Лапшина СА и др. Сравнение влияния ритуксимаба, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и нестероидных противовоспалительных препаратов на активность анкилозирующего спондилита и выраженность сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии. Казанский Медицинский Журнал. 2013;(6):870-6. [Protoporov MS, Erdes ShF, Lapshina SA, et al. Comparison of the effect of rituximab, tumor necrosis factor alpha inhibitors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the activity of ankylosing spondylitis and the severity of sacroiliitis according to magnetic resonance imaging. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;(6):870-6. (In Russ.)].
114. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1108-10. doi: 10.1136/ard.2010.145946.
115. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt M, et al. Safety and efficacy of ABT-122, a TNF and IL-17-Targeted Dual Variable Domain (DVD)-Ig™, in Psoriatic Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate: Results from a Phase 2 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-abt-122-a-tnf-and-il-17-targeted-dual-variable-domain-dvd-ig-in-psoriatic-arthritis-patients-with-inadequate-response-to-methotrexate-results-from/>. Accessed February 25, 2021.
116. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555. Epub 2017 Aug 1.
117. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun 15;47(3):249-54. doi: 10.1002/art.10396.
118. Wei JCC, Chan NW, Lin HS, et al. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2627-31.
119. Man S, Ji X, Wang Y, et al. Add-On Effects of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Ankylosing Spondylitis: Data from a Real-World Registered Study in China. *Med Sci Monit*. 2020 Jan 21;26:e921055. doi: 10.12659/MSM.921055.
120. Paramarta JE, Turina MC, Noordenbos T, et al. A proof-of-concept study with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib in spondyloarthritis. *J Transl Med*. 2016 Oct 27;14(1):308. doi: 10.1186/s12967-016-1050-2.
121. Luo Y, Zheng N, Wu R. Is iguratimod effective in refractory axial spondyloarthritis? *Scand J Rheumatol*. 2018 Nov;47(6):518-20. doi: 10.1080/03009742.2017.1390150. Epub 2018 Feb 7.
122. Huang BJ, Ma JX. Observation of short-term efficacy of iguratimod in the treatment of ankylosing spondylitis. *Chin Commun Doctors*. 2018; 34(13):92-3.
123. Xu BJ, Mo XQ, Xue XQ, Wu Y. Study of the efficacy and safety of iguratimod in the treatment of ankylosing spondylitis. *J New Med*; 2019, 50(12):915-8.
124. Liu S, Cui Y, Zhang X. Molecular mechanisms and clinical studies of iguratimod for the treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2021 Jan;40(1):25-32. doi: 10.1007/s10067-020-05207-z. Epub 2020 Jun 6.
125. Jiang H, Gao H, Wang Q, et al. Molecular mechanisms and clinical application of Iguratimod: A review. *Biomed Pharmacother*. 2020 Feb;122:109704. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109704. Epub 2019 Dec 30.
126. Ranganathan V, Ciccica F, Zeng F, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1796-1806. doi: 10.1002/art.40175.
127. Baerlecken NT, Nothdorff S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1211-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202208.
128. Jacquin C, Koczon-Jaremkó B, Aguila HL, et al. Macrophage migration inhibitory factor inhibits osteoclastogenesis. *Bone*. 2009 Oct;45(4):640-9. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.028.
129. Ranganathan V, Ciccica F, Zeng F, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1796-1806. doi: 10.1002/art.40175.
130. Kok T, Wasil AA, Cool RH, et al. Small-molecule inhibitors of macrophage migration inhibitory factor (MIF) as an emerging class of therapeutics for immune disorders. *Drug Discov Today*. 2018 Nov;23(11):1910-8. doi: 10.1016/j.drudis.2018.06.017.
131. Al-Mossawi MH, Chen L, Fang H, et al. Unique transcriptome signatures and GM-CSF expression in lymphocytes from patients with spondyloarthritis. *Nat Commun*. 2017 Nov 15;8(1):1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2.
132. Cook AD, Louis C, Robinson MJ, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor α expression and its targeting in antigen-induced arthritis and inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 1;18(1):287.

- doi: 10.1186/s13075-016-1185-9.
133. Van Nieuwenhuijze AE, van de Loo FA, Walgreen B, et al. Complementary action of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-17A induces interleukin-23, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, and matrix metalloproteinases and drives bone and cartilage pathology in experimental arthritis: rationale for combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 17;17(1):163. doi: 10.1186/s13075-015-0683-5.
134. Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, et al. GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice. *J Immunol*. 2014 Jul 15; 193(2):849-59. doi: 10.4049/jimmunol.1303255.
135. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, et al. Mavrilimumab: a unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Jul;28(7):573-81. doi: 10.1080/13543784.2019.1631795.
136. Hammitzsch A, Tallant C, Fedorov O, et al. CBP30, a selective CBP/p300 bromodomain inhibitor, suppresses human Th17 responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Aug 25;112(34):10768-73. doi: 10.1073/pnas.1501956112.
137. Leone G, Fini M, Torricelli P, et al. An amidated carboxymethylcellulose hydrogel for cartilage regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2008 Aug;19(8):2873-80. doi: 10.1007/s10856-008-3412-7. Epub 2008 Mar 18.
138. Xi Y, Jiang T, Chaurasiya B, et al. Advances in nanomedicine for the treatment of ankylosing spondylitis. *Int J Nanomedicine*. 2019 Oct 29;14:8521-42. doi: 10.2147/IJN.S216199.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.01.2021/1.03.2021/5.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Ингибиторы интерлейкина 17А в лечении псориатического артрита: что нового?

Коротаяева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В последние годы для лечения больных псориатическим артритом (ПсА) широко используются высокоэффективные таргетные лекарственные препараты — ингибиторы интерлейкина 17А (иИЛ17А), представляющие собой моноклональные антитела. В крупных многоцентровых рандомизированных клинических и наблюдательных исследованиях была доказана эффективность иИЛ17А при псориазе, ПсА и аксиальном спондилоартрите. Накопленная доказательная база и первые прямые сравнительные исследования с ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) позволяют утверждать, что данный класс препаратов становится одним из ключевых при ПсА, а выбор их назначения более обоснованным, что находит отражение и в международных рекомендациях. В пересмотренных в 2019 г. рекомендациях EULAR иИЛ17 рассматриваются в качестве биологических препаратов первой линии наравне с иФНО α , при этом для пациентов со значительным сопутствующим псориазом кожи выбор иИЛ17А является предпочтительным.

Ключевые слова: псориатический артрит; ингибиторы интерлейкина 17; секукинумаб; иксекизумаб; нетакимаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаяева; tatianakorotaeva@googlegmail.com

Для ссылки: Коротаяева Т.В. Ингибиторы интерлейкина 17А в лечении псориатического артрита: что нового? Современная ревматология. 2021;15(2):106–111. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-106-111

Inhibitors of interleukin 17A in the treatment of psoriatic arthritis: what's new?

Korotaeva T.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

In recent years, highly effective target drugs — inhibitors of interleukin 17A (iIL17A) — monoclonal antibodies, — have been widely used to treat patients with psoriatic arthritis (PsA). The efficacy of iIL-17A in psoriasis, PsA, and axial spondyloarthritis has been proven in large multicenter randomized clinical and observational studies. The accumulated evidence and first direct comparative studies with inhibitors of tumor necrosis factor α (iTNF α) suggest that this class of drugs is becoming one of the key drugs in PsA, and the choice of this therapy is more justified, which is reflected in international recommendations. The 2019 revised EULAR guidelines consider iIL 17 first-line biologics along with iTNF- α , whereas iIL-17A is a drug of choice in patients with significant concomitant skin psoriasis.

Key words: psoriatic arthritis; inhibitors of interleukin 17; secukinumab; ixekizumab; netakimab; biological disease modifying antirheumatic drugs.

Contacts: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlegmail.com

For reference: Korotaeva T.V. Inhibitors of interleukin 17A in the treatment of psoriatic arthritis: what's new? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):106–111. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-106-111

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется широким спектром скелетно-мышечных и кожных проявлений, к которым относятся артрит, спондилит, энтезит, дактилит, псориаз кожи и ногтей. Разнообразие симптомов заболевания нередко осложняет своевременное установление диагноза и подбор терапии, что может приводить к ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации пациентов с ПсА [1].

На сегодняшний день патогенез ПсА до конца не выяснен, тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммунные ответы, опосредованные интерлейкином (ИЛ) 17А, играют ключевую роль в развитии и разнообразии проявлений ПсА, а также псориаза и анкилозирующего спондилита (АС). [2]. Значение этого цитокина в патогенезе данных заболеваний убедительно подтверждается

высокой эффективностью ингибиторов ИЛ (иИЛ) 17А, показанной в ряде клинических исследований.

В усилении и поддержании продукции ИЛ17А рядом клеточных популяций важную роль играет ИЛ23, поэтому ожидалось, что результаты применения иИЛ23 и иИЛ17А будут схожи как при псориазе и ПсА, так и при АС. Однако клинические исследования с использованием иИЛ12/23 устекинумаба при АС были прекращены из-за недостаточной эффективности препарата, а иИЛ23p19 ризанкизумаб также не показал приемлемой эффективности в лечении АС, на что указывают результаты II фазы клинического исследования [3, 4]. Эффективность иИЛ17А при АС свидетельствует о том, что ИЛ17А имеет большее значение в патогенезе аксиального спондилоартрита, чем ИЛ23. Вероятно, продукция ИЛ17А осуществляется преимущественно по ИЛ23-независимому пути.

Выбор лечения ПсА у конкретного больного определяется степенью активности заболевания с учетом основных клинических проявлений на момент его назначения. В зависимости от этого может быть рекомендовано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), базисных синтетических противовоспалительных препаратов (сБПВП), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [5]. Пациентам с недостаточно выраженным ответом на терапию сБПВП необходимо назначать ГИБП, воздействующие на провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ12/23 или ИЛ17А [6, 7].

Долгое время для лечения ПсА в России применялись ингибиторы ФНО α (иФНО α): этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол. В дальнейшем был одобрен устекинумаб, затем появился новый класс ГИБП — иИЛ17: секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКСЕ) и натакимаб (НТК). Тофацитиниб является ингибитором Янус-киназ, недавно продемонстрирована его эффективность при ПсА [8]. Разработан и проходит фазу клинических испытаний новый класс ГИБП — иИЛ23. Данные об их эффективности и безопасности при ПсА опубликованы в последнее время и обсуждались на конгрессе EULAR (European League Against Rheumatism) в 2020 г. [9, 10].

В настоящей статье представлен обзор работ последних лет, посвященных эффективности и безопасности иИЛ17А.

Секукинумаб

СЕК — полностью человеческое моноклональное анти-тело, первый иИЛ17А, эффективность которого доказана при различных проявлениях ПсА (дактилит, энтезит, псориаз кожи и ногтей, периферический артрит) в рамках программы клинических исследований FUTURE [11]. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации в 2016 г., к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в клинической практике.

Низкая иммуногенность, высокий профиль безопасности, стабильно хорошие средне- и долгосрочные результаты терапии СЕК (до 5 лет) позволяют рассматривать его в качестве нового стандарта лечения всех проявлений ПсА. В 2019–2020 гг. появились данные клинических исследований MAXIMISE и EXCEED, которые важны не только для расширения доказательной базы СЕК, но и в целом для понимания роли и места иИЛ17 в лечении ПсА.

Исследование MAXIMISE. В 2019 г. в Мадриде на конгрессе EULAR были представлены первые данные исследования MAXIMISE — единственного рандомизированного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ГИБП при аксиальном ПсА (аксПсА) [12]. Важность этого исследования обусловлена существовавшим недостатком информации о различных аспектах аксПсА, в частности о его диагностике (отсутствие четкого определения и универсальных критериев классификации), критериях оценки эффективности лечения, в том числе ГИБП. Ранее рекомендации по лечению псориатического спондилита и критерии оценки его активности (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) заимствовались из руководств по ведению пациентов с АС. Поэтому результаты исследования MAXIMISE имеют важное практическое значение и с боль-

шой вероятностью могут быть использованы для обновления существующих рекомендаций по лечению ПсА [7].

В программу MAXIMISE были включены пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ПсА по критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) с выраженностью боли в спине ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале и высокой активностью заболевания (BASDAI ≥ 4), несмотря на применение по меньшей мере двух НПВП в течение 4 нед [12]. Первичный анализ данных MAXIMISE показал высокую эффективность СЕК в достижении ответа ASAS20 по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) на 12-й неделе по сравнению с плацебо: среди пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг или 300 мг каждые 4 нед, количество достигших ответа ASAS20 было статистически значимо большим (66 и 63% соответственно), чем в группе плацебо (31%). Доля лиц, ответивших на терапию по критериям ASAS40, в группах СЕК 300 и 150 мг/мес составила 44 и 40% соответственно, тогда как при использовании плацебо — всего 12%. Эффективность терапии СЕК у пациентов с аксПсА была высокой и не зависела от приема метотрексата [13].

На 52-й неделе в группах, исходно получавших СЕК в дозе 300 и 150 мг/мес, доля пациентов, достигших ASAS20 и ASAS40, увеличилась до 81, 80% и 69, 65% соответственно. Среди 322 больных группы плацебо, которые на 12-й неделе исследования были переключены на терапию СЕК в дозе 300 мг ($n=81$) и 150 мг ($n=80$), критериев ASAS20 достигли 75 и 80% соответственно.

На старте исследования активные воспалительные изменения (ВИ) ≥ 1 (согласно Берлинскому методу счета) в крестцово-подвздошных суставах и/или позвоночнике по данным магнитно-резонансной томографии в группе СЕК 300 мг/мес выявлялись в 59,5% случаев, СЕК 150 мг/мес — в 53,5% и плацебо — в 64,2%. Через 12 нед терапии в группах пациентов, получавших СЕК 300 и 150 мг, выраженность ВИ в позвоночнике уменьшилась на 0,36–0,42 балла, а в крестцово-подвздошных суставах — на 0,55–0,61 балла, что было статистически более значимым по сравнению с группой плацебо, в которой динамика ВИ практически не наблюдалась, либо изменения были минимальными [13]. Таким образом, на фоне СЕК достигнуто статистически значимое устойчивое снижение симптомов заболевания, в первую очередь объективных признаков воспаления аксПсА.

Исследование EXCEED. Прямые сравнительные исследования при псориазе показали, что иИЛ17А по сравнению с иФНО α обладают большей эффективностью при лечении пациентов с умеренным и тяжелым поражением кожи. Опыт реальной клинической практики подтверждает этот вывод [14]. В то же время крайне актуальным является проведение сравнительных исследований эффективности этих препаратов в отношении суставных проявлений ПсА, результаты которых позволили бы осуществлять обоснованный выбор ГИБП первой линии при неудаче терапии сБПВП или их непереносимости. В исследование EXCEED были включены пациенты, в полной мере соответствующие характеристикам популяции больных ПсА, которые в первую очередь обращаются к ревматологам, т. е. имеющие преимущественно поражение суставов. Важно, что основной конечной точкой была оценка скелетно-мышечных проявлений болезни для исключения влияния на интерпретацию результатов ответа со

стороны кожи. Подобный выбор конечной точки исследования был обоснован необходимостью решения ключевого вопроса лечения ПсА: что вносит больший вклад в снижение выраженности суставных проявлений заболевания — ингибирование ИЛ17А или ФНО α ?

EXCEED — первое слепое прямое сравнительное исследование эффективности и безопасности монотерапии СЕК по сравнению с монотерапией адалимумабом (АДА) в качестве ГИБП первой линии у пациентов с активным ПсА. Первичной конечной точкой эффективности лечения был ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) — ACR20 на 52-й неделе [15]. В это многоцентровое (168 центров в 26 странах) рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы в параллельных группах с активным препаратом сравнения были включены пациенты с активным ПсА в возрасте 18 лет и старше, соответствовавшие критериям включения.

В исследование вошли 853 пациента, которые были рандомизированы в группу терапии СЕК 300 мг (n=426) или АДА 40 мг (n=427). Все 853 пациента успешно завершили исследования на 52-й неделе, из них 691 (81%) получил последнюю дозу исследуемого препарата на 50-й неделе. В группе СЕК досрочно прекратил лечение 61 (14%) пациент, в группе АДА — 101 (24%). Не получено данных о превосходстве СЕК над АДА в отношении достижения ответа ACR20 на 52-й нед: первичной конечной точки достигли 67 и 62% пациентов соответственно (отношение шансов 1,30; 95% доверительный интервал 0,98–1,72; p=0,0719). Однако частота удержания больных на терапии для СЕК оказалась гораздо выше, чем для АДА. Также отмечено преимущество СЕК перед АДА по достижению ряда вторичных конечных точек, в частности более низкой активности заболевания по индексам DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) и PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), MA3 (минимальная активность заболевания, Minimal Disease Activity — MDA) и PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), что свидетельствует о большей эффективности СЕК в отношении суставных проявлений ПсА. Следует отметить, что в данном исследовании применение СЕК обеспечивало более высокую частоту комбинированного ответа по критериям ACR50 + PASI100 (Psoriasis Area and Severity Index), а также ответов по PASI75 + PASI100 по сравнению с АДА.

В общей сложности у каждого 4-го включенного в исследование пациента имелся сопутствующий псориаз с BSA (Body Surface Area) >10% или PASI $\geq$ 10. В этой подгруппе пациентов при применении СЕК и АДА ответы ACR20 и PASI90 зафиксированы в 76 и 68% случаев, а также в 69 и 42% случаев соответственно.

Профили безопасности СЕК и АДА соответствовали ранее полученным данным.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что СЕК не отличался по эффективности от АДА в достижении конечных точек, характеризующих состояние скелетно-мышечной системы, но обеспечивал лучший ответ в отношении активных проявлений псориаза и более высокую частоту удержания пациентов на терапии на 52-й неделе.

Иксекизумаб

ИКСЕ представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с ИЛ17А [16]. ИКСЕ яв-

ляется вторым препаратом класса иИЛ17А, зарегистрированным в апреле 2019 г. в Российской Федерации по показанию ПсА. В двух РКИ III фазы (SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2) у пациентов с активным ПсА, несмотря на прием СБПВП или иФНО α , ИКСЕ (80 мг каждые 2 или 4 нед) продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в отношении различных скелетно-мышечных и кожных проявлений. Также было показано, что ИКСЕ тормозит структурное прогрессирование ПсА, а его применение достаточно безопасно. При непрямом сравнении результатов исследований ИКС и СЕК показана сопоставимая эффективность препаратов, но при этом наблюдались более значимое разрешение энтезита и дактилита и меньшая частота реакций в месте инъекции при использовании СЕК. Частота выявления нейтрализующих антител к препарату была существенно ниже у СЕК [16].

S. Spindeldreher и соавт. [17] у одних и тех же здоровых добровольцев оценили способность СЕК и ИКСЕ, а также АДА и устекинумаба индуцировать анти-ГИБП-Т-клеточный ответ *in vitro*, кроме того, авторы изучили потенциальное нейтрализующее ингибирование ГИБП. В результате у одних и тех же здоровых доноров выявили менее частый Т-клеточный ответ и меньшее количество пресуществующих (naïve) Т-клеток, сенсibilизированных в отношении СЕК, чем при введении ИКСЕ и АДА. Полученные данные позволили предположить, что СЕК обладает меньшей иммуногенностью по сравнению с другими ГИБП, что согласуется с результатами клинических исследований [17, 18].

Исследование SPIRIT-H2H. Хотя у пациентов с ПсА обычно наблюдается легкая форма псориаза, врачи и пациенты, как правило, оценивают эффект терапии по степени воздействия на все проявления заболевания, в первую очередь на состояние суставов и кожи, без улучшения которого невозможно обеспечить оптимальное качество жизни, что является главной целью терапии данного заболевания.

В исследовании SPIRIT-H2H проводилось сравнение эффективности и безопасности ИКСЕ и АДА у пациентов с активным ПсА и сопутствующим псориазом, которые ранее не получали ГИБП и не достигли достаточного ответа на лечение СБПВП [19]. В отличие от EXCEED, исследование SPIRIT-H2H было частично расслеплено: пациенты и врачи знали получаемый препарат, а эксперты, выполнявшие анализ полученных данных, нет. Целью подобного дизайна исследования было максимальное приближение к условиям реальной клинической практики, когда пациенты знают о проводимой терапии. В соответствии с рандомизацией одна группа пациентов получала ИКСЕ, другая — АДА, оба препарата назначались в стандартных дозах. В качестве основной первичной точки было выбрано достижение превосходства ИКСЕ над АДА в одновременном улучшении состояния суставов по ACR50 и псориаза по PASI100 (ACR50 + PASI100) на 24-й неделе терапии. Основные вторичные конечные точки предусматривали оценку следующих характеристик ИКСЕ на 24-й неделе применения:

1) обладает ли ИКСЕ не меньшей эффективностью, чем АДА, в отношении достижения ответа по критериям ACR50;

2) обладает ли ИКСЕ более высокой эффективностью, чем АДА, в отношении достижения ответа по критериям PASI100.

Частота достижения основной конечной точки эффективности по критериям ACR50 + PASI100 на 24-й неделе в группе ИКСЕ составила 36%, в группе АДА — 28% ($p=0,036$). Различия между группами сохранялись до 52-й недели: в группе ИКСЕ 39% пациентов, а в группе АДА 26% ($p<0,001$) достигли указанной комбинированной конечной точки [20].

ИКСЕ имел схожую с АДА эффективность в отношении достижения ответа по критериям ACR50 (51 и 47% соответственно) и более высокую частоту ответа по критериям PASI100 (ИКСЕ 60%, АДА 47%; $p=0,001$) на 24-й неделе терапии. Полученные на 52-й неделе лечения данные подтверждают сопоставимую эффективность обоих ГИБП по критерию ACR50 (49,8 и 49,8% соответственно для ИКСЕ и АДА; $p=0,924$) и большую эффективность ИКСЕ по PASI100 (66 и 35% соответственно; $p<0,001$).

Эффективность ИКСЕ была стабильной независимо от сопутствующего применения СБПВП. Кроме того, на фоне лечения ИКСЕ достоверно большее количество пациентов, чем в группе АДА, достигли ремиссии по индексу DAPSA.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ) наблюдались в группе АДА в 8,5% случаев, в группе ИКСЕ — в 3,5%. Таким образом, частота СНЯ, особенно связанных с инфекциями, была выше в группе АДА. Однако в целом инфекции чаще развивались у пациентов, получавших ИКСЕ, чем АДА. Частота развития реакций в области инъекции, включая боль, была выше в группе ИКСЕ, хотя большинство таких реакций были легкой степени тяжести. В целом профили безопасности обоих препаратов соответствовали указанным в инструкциях по медицинскому применению. Таким образом, ИКСЕ обладает более высокой эффективностью, чем АДА, в отношении одновременного достижения ACR50 и PASI100 у больных ПсА с недостаточным ответом на лечение СБПВП.

EXCEED и SPIRIT-H2N являются первыми исследованиями, в которых выполнено прямое сравнение наиболее часто используемых при ПсА классов ГИБП — иИЛ17А и иФНО α . В условиях разработки и регистрации новых таргетных препаратов и начала их широкого применения в клинической практике результаты подобных сравнительных исследований являются крайне актуальными, поскольку позволяют врачам делать обоснованный выбор тактики лечения, а экспертам — разрабатывать рекомендации по совершенствованию терапии данной категории больных на основании убедительных доказательств.

Нетакимаб

НТК — оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, иИЛ17А, разработанный российской биофармацевтической компанией BIOCAD [21]. Новое показание к применению препарата — ПсА — зарегистрировано для НТК в марте 2020 г. На сегодня доступны результаты 24 нед исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности применения НТК при ПсА (PATERA), которые были представлены на Конгрессе EULAR в 2020 г. Исследование продолжается, в ближайшее время ожидаются результаты 1 года терапии НТК, в дальнейшем планируется получить данные 3-летнего наблюдения.

PATERA — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата НТК у па-

циентов с ПсА, которое проводится на территории Российской Федерации и Республики Беларусь. В исследование включено 194 пациента с активным ПсА, получавших стандартную терапию, которые были рандомизированы в одну из двух групп и получали НТК в дозе 120 мг или плацебо в виде подкожных инъекций. Первичной конечной точкой оценки эффективности было достижение ACR20 на 24-й неделе. В группе НТК доля пациентов, достигших ACR20, составила 82,5%, в группе плацебо — 9,3%. Сравнение дополнительных параметров по критериям ACR50/70, PsARC и MA3 показало, что в группе НТК отмечалась значительно большая частота достижения указанных ответов по сравнению с плацебо. Максимальная скорость ответа на терапию НТК была зафиксирована на протяжении 1-го месяца лечения.

Частота ответов PASI75/90/100 в отношении псориаза в группе НТК была значительно выше, чем в группе плацебо. На 24-й неделе в группах пациентов, получавших НТК и плацебо, PASI75 был достигнут в 82,89 и 11,11% случаев соответственно. Значительно большее количество больных, у которых отмечалось полное очищение кожи (PASI100), было в группе НТК, чем в группе плацебо (48,68 и 6,94%). [22] Для оценки влияния терапии на аксиальные проявления был проведен отдельный анализ данных 104 пациентов с воспалительной болью в спине (НТК, $n=54$; плацебо, $n=50$). На протяжении анализируемого периода наблюдалось статистически значимое снижение индексов ASDAS-CPB и BASDAI в группе НТК, в то время как в группе плацебо эти показатели практически не изменились. В зависимости от оцениваемого индекса максимальное уменьшение аксиальных проявлений наблюдалось на 4–8-й неделе лечения. Достигнутые значения сохранялись на протяжении всего анализируемого периода. На 24-й неделе средние изменения показателей ASDAS-CPB и BASDAI в группе НТК составили -1,57 и -2,83, тогда как в группе плацебо — лишь -0,11 и -0,19 соответственно ($p<0,0001$) [23]. Индексы BASDAI и ASDAS, используемые при исследовании аксиальных проявлений ПсА, заимствованы из исследований АС в силу отсутствия критериев оценки, разработанных специально для аксПсА [24]. Недостатком индекса BASDAI является сильная корреляция его значений с восприятием пациентом активности артрита, и это не зависит от наличия аксиальных проявлений заболевания [25]. Следовательно, валидность BASDAI как критерия оценки активности аксПсА остается дискуссионной. Возможно, разработка короткой версии BASDAI, исключающей вопрос 3, который оценивает выраженность боли и припухания периферических суставов, будет способствовать большей специфичности BASDAI как инструмента оценки аксПсА.

Таким образом, использование НТК в дозе 120 мг приводило к быстрому и выраженному терапевтическому эффекту в отношении основных клинических проявлений ПсА, достоверно превосходящему таковой плацебо. Терапия НТК сопровождалась улучшением качества жизни и работоспособности пациентов. Отмечен благоприятный профиль безопасности НТК у пациентов с ПсА [26].

Заключение

Бурное развитие биотехнологий в последние годы способствует заметному расширению спектра таргетных биоло-

гических препаратов, в том числе для лечения ПсА. Обновляется доказательная база эффективности известных ГИБП, в частности на основании результатов прямых сравнительных исследований. Так, представлены данные, доказывающие эффективность СЕК при аксПсА. Все это позволяет практикующему врачу более обоснованно подходить к назначению терапии ПсА с учетом клинической гетерогенности заболевания.

Данные об эффективности и безопасности новых препаратов, специфически блокирующих ИЛ17А, позволили им занять ведущие позиции в терапии ПсА. В недавно пересмотренные рекомендации EULAR 2019 г. внесено указание на то, что у пациентов ПсА с тяжелым артритом и сопутствующим псориазом кожи предпочтительным является назначение иИЛ17А. Аналогичная рекомендация касается и случаев сочетания тяжелого ПсА и псориаза с активным спондилитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017 Feb;17(1):65-70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65.
- McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356. Epub 2019 Jul 5.
- Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):258-70. doi: 10.1002/art.40728. Epub 2018 Dec 29.
- Baeten D, Østergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1295-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328. Epub 2018 Jun 26.
- Национальные клинические рекомендации по псориазическому артриту. КР 562. 2016 г. [National clinical guidelines for psoriatic arthritis. KR 562. 2016]. <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Psoriaticheskij-artrit-2.pdf>
- Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatol. (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1251-3. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- Paik J, Deeks ED. Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2019 Apr;79(6):655-63. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
- McInnes I, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of guselkumab, a monoclonal antibody specific to the p19-subunit of interleukin-23, through week 52 of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1152-3
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):400-6. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL23/IL17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;55(4):400-406. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immuno-inflammatory rheumatic diseases: focus on interleukin 17 inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(1):68-86. (In Russ.)].
- Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, et al. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:195-196.
- Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 17; annrheumdis-2020-218808. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808. Online ahead of print.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
- McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1496-505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
- O'Rielly DD, Rahman P. A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Dec;14(12):993-1002. doi: 10.1080/1744666X.2018.1540931. Epub 2018 Nov 5.
- Spindeldreher S, Maillere B, Correia E, et al. Secukinumab demonstrates significantly lower immunogenicity potential compared to Ixekizumab. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Mar;8(1):57-68. doi: 10.1007/s13555-018-0220-y. Epub 2018 Feb 1.
- Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386. Epub 2019 Sep 28.
- Smolen JS, Mease P, Tahir H, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1310-19. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217372. Epub 2020 Jul 13.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(2):201-10. [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Development of domestic original genetically engineered biological drugs for the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(2):201-10. (In Russ.)].
- Korotaeva T, Gaydukova I, Mazurov V, et al. Netakimab reduces skin manifestations of psoriatic arthritis: results of subanalysis from a double-blind randomized phase 3 study (PATERA). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1694-95. Korotaeva T, Gaydukova I, Mazurov V, et al. Netakimab decreases disease activity in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized double-blind phase 3 clinical trial (PATERA). *Ann Rheum Dis*.

2020;79:141-2.

23. Korotaeva T, Gaydukova I, Mazurov V, et al. Efficacy of netakimab in the treatment of axial disease in patients with psoriatic arthritis: results of subanalysis from a double-blind randomized phase 3 trial (PATERA). *Ann Rheum Dis.* 2020;79:767-8.

24. Feld J, Chandran V, Gladman D.

What Is Axial Psoriatic Arthritis?

J Rheumatol. 2018 Dec;45(12):1611-13.

doi: 10.3899/jrheum.180802.

25. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2004 Jun 15; 51(3):311-5. doi: 10.1002/art.20421.

26. Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лиля АМ и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим

артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(5):480–8.

[Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of a phase III clinical trial of PATERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(5): 480–8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.01.2020/27.02.2021/1.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина

Алексеева Л.И.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье освещены современные представления об использовании симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) при остеоартрите (ОА). Описаны механизмы их влияния, данные клинических исследований эффективности глюкозамина (ГЛ) и хондроитина сульфата (ХС) и их комбинации при ОА, подтверждающие наличие у этих препаратов симптоматического и структурно-модифицирующего действия. Рассмотрены последние рекомендации по лечению ОА лекарственными средствами этой группы, а также обоснования применения комбинированных препаратов хондроитина и ГЛ в качестве базисных средств на самых ранних стадиях развития ОА. Указано, что такая терапия должна быть длительной с учетом ее высокой безопасности, а также возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Отмечено, что терапевтическими дозами ГЛ и ХС являются ≥ 1500 и ≥ 800 мг/сут соответственно, обращено внимание на преимущество капсулированных форм SYSADOA ввиду их фармакокинетических особенностей.

Ключевые слова: остеоартрит; рекомендации; симптоматические препараты замедленного действия; хондроитин; глюкозамин; комбинированные препараты.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Ли́ла АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. Современная ревматология. 2021;15(2):112–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119

Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy

Alekseeva L.I.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of rheumatology Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The article highlights the current status of symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA) in osteoarthritis (OA). Mechanism of action, clinical studies data on the effectiveness of glucosamine (GA) and chondroitin sulfate (CS) and their combinations in OA, their positive symptomatic and structural-modifying effects, are described. The article provides the latest recommendations for the OA treatment with these two drugs and presents an argument for the combination therapy with both drugs as a background therapy in the earliest stages of OA. It is indicated that such therapy should be long-term due to its high safety and possible reduction of cardiovascular accidents risk as well. It is noted that therapeutic doses of CS and GA are ≥ 1500 and ≥ 800 mg per day, respectively, and encapsulated forms of SYSADOAs have advantages due to their pharmacokinetic features.

Keywords: osteoarthritis; recommendations; symptomatic slow-acting drugs; chondroitin; glucosamine; combined drugs.

Contact: Ludmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):112–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119

Остеоартрит (ОА) — одна из основных проблем здравоохранения практически во всех странах, что обусловлено, прежде всего, его постоянно возрастающей распространенностью. По прогнозам American College Rheumatology (ACR), к 2050 г. ОА будут страдать 17,37 млн человек в воз-

расте 45–64 лет и 29,39 млн человек в возрасте 65 лет и старше. ОА занимает первое место среди ревматических заболеваний по частоте и развитию функциональной недостаточности, вплоть до потери трудоспособности, и снижению качества жизни больных. Более того, недавно были опублико-

ваны результаты исследования E. Kovari и соавт. [1], указывающие на ассоциацию ОА с увеличением риска смертности. В 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) признало ОА серьезным заболеванием, при котором необходимо наблюдение за больными и начало лечения уже на ранних стадиях его развития.

В России, по данным официальной статистики за 2016 г., ОА занимает лидирующие позиции по распространенности среди всех ревматических заболеваний — 4 285 464 случая [2], что обуславливает большое число обращений за медицинской помощью и высокие затраты на нее.

Изучение показателей глобального бремени болезней (Global Burden of Disease; оценивалось 354 заболевания) выявило, что ОА страдает 303 (от 273 до 339) млн человек в 195 странах. При этом отмечается постоянный рост количества лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности (Years lived with disability, YLDs) вследствие ОА: с 1990 по 2007 г. YLDs увеличилось на 63,1% (61,5–64,9), с 2007 по 2017 г. — на 31,4% (30,7–32,1), а экономические потери в 2017 г. в среднем достигли 9,6 млн долларов (4,8–19,1) [3].

ОА — возрастзависимое заболевание, его распространенность растет по мере увеличения продолжительности жизни, особенно в Европе, США и других развитых странах [4, 5]. Однако долголетие, вероятно, не единственная причина высокой заболеваемости ОА. По современным представлениям ОА возникает под действием множества генетических и средовых факторов. Изменения окружающей среды оказывают существенное влияние на повышение распространенности ОА. К наиболее важным факторам риска (ФР) развития первичного ОА относят: возраст, пол, гиподинамию и особенности питания. Воздействие этих факторов приводит к развитию ожирения, мышечной слабости, различных метаболических нарушений с поражением всех тканей сустава. I.J. Wallace и соавт. [6] на основании патоморфологических данных изучали связь ожирения с частотой ОА коленного сустава. Авторы показали, что среди умерших в последние несколько десятилетий, ожирением страдали 25% лиц по сравнению с 1% в прежние времена, при этом частота ОА коленного сустава при ожирении была в 2,2 раза выше (95% ДИ 1,6–3,0), чем у лиц без ожирения. Эти данные демонстрируют, что в настоящее время ожирение вдвое увеличивает риск возникновения ОА коленного сустава.

Ожирение играет важную роль в развитии и более быстром прогрессировании ОА [7, 8]. Жировая ткань как секреторный орган продуцирует разные адипоцитокينات: лептин, резистин, висфатин и др., которые повышают синтез провоспалительных медиаторов — интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) α и др. — в хондроцитах, остеобластах, синовиоцитах, поддерживающих воспаление низкой степени интенсивности, приводя к нарастанию каталитических процессов во всех тканях сустава и развитию заболевания. При метаболическом синдроме более чем в 2 раза возрастает вероятность развития ОА (отношение шансов, ОШ 2,24; 95% доверительный интервал, ДИ 1,38–3,64) [9]. Метаболические нарушения ассоциируются с инсулинорезистентностью, гипергликемией, артериальной гипертензией, избыточной массой тела, дислипидемией и гиперурикемией. Эти состояния, в свою очередь, рассматриваются как ФР развития ОА, причем от их числа за-

висит тяжесть течения заболевания. В 3-летнем исследовании установлено, что вероятность развития ОА коленных суставов повышается в 2,8 раза ($p=0,039$) при наличии двух компонентов метаболического синдрома и в 9,8 раз ($p<0,001$) при наличии трех компонентов [10].

ОА — мультиморбидное заболевание, поэтому при разработке тактики ведения таких пациентов нужно оценивать как сопутствующие заболевания, так и лекарственные средства, назначаемые для их лечения. Наличие у пациента с ОА нескольких болезней поднимает вопрос о полипрагмазии и необходимости учитывать не только возможные нежелательные явления тех или иных препаратов, но и их негативное взаимодействие. В 2020 г. на конгрессе Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) были приведены данные о том, что при сахарном диабете 2-го типа существует 133 потенциальных серьезных взаимодействия лекарственных средств, а при депрессии — 89. Это тем более важно у пожилых больных ОА, у которых часто встречаются обе эти нозологии.

Современное лечение ОА направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания с помощью комплексного воздействия нефармакологических и медикаментозных методов, способствующих снижению инвалидизации и улучшению качества жизни больных. Первые рекомендации (ACR) по лечению больных ОА коленных и тазобедренных суставов появились в 1995 г., затем последовательно для ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей были разработаны клинические рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), совместные европейские и американские рекомендации по ведению больных с ОА под эгидой Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), рекомендации Ассоциации ревматологов России (АРР). Инициаторами создания рекомендаций были не только ревматологи, но и специалисты из других областей медицины, которые наиболее часто сталкивались с ведением больных ОА, о чем свидетельствуют рекомендации Американской академии хирургов-травматологов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS), Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), ESCEO, Американского общества практикующих врачей и др.

Как правило, во всех клинических рекомендациях на первом месте стоят нефармакологические методы, адаптированные к потребностям и предпочтениям пациента (образовательные программы, физические упражнения, коррекция массы тела и отклонения оси сустава), которые должны применяться на протяжении всего периода лечения. И с этим положением согласны все эксперты. Противоречия касаются в основном медикаментозной терапии, особенно использования симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA).

Первый алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике был создан ESCEO в

2014 г. Через 5 лет. в Париже были представлены обновленные рекомендации ESCO с учетом последних систематических обзоров, метаанализов и доказательной системы GRADE, в которых, как и в предыдущих рекомендациях, подчеркивалось, что SYSADOA должны назначаться сразу после установления диагноза ОА в качестве базисной терапии, поскольку они обладают противовоспалительным, анальгетическим действием и доказанным долгосрочным влиянием на заболевание [11, 12]. Однако в других руководствах, например в американских, эти препараты либо не рекомендуются, либо их использование имеет определенные ограничения. Эти противоречивые данные активно обсуждаются и EULAR, и другими научными обществами [13].

Существует несколько причин таких разногласий: высокая гетерогенность ОА и, как следствие, высокая гетерогенность популяции больных, включенных в метаанализы, что может влиять на эффективность проводимого лечения, а также высокая мультиморбидность. Важное значение имеет неоднородность самих SYSADOA (рецептурные, безрецептурные препараты, пищевые добавки), содержащих различные активные ингредиенты. Поэтому ESCO особо подчеркивает, что следует использовать рецептурные препараты глюкозамина (ГЛ) и хондроитина, фармацевтическое качество и доказательная база которых не вызывают сомнений.

Среди препаратов SYSADOA наибольшая доказательная база имеется для хондроитина и ГЛ. Хондроитина сульфат (ХС) представляет собой важный компонент соединительной ткани, выполняющий обменные и биомеханические функции. Молекула ХС — это сульфатированный гликозаминогликан (ГАГ), состоящий из неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина, сульфатированных в 4-м и 6-м положениях, и глюкуроновой кислоты, что обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща. При пероральном приеме происходит быстрая абсорбция ХС из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, до 90% принятой дозы и до 13% нативных молекул. Биодоступность ХС в среднем составляет от 10 до 20%. Максимальная концентрация ХС в крови наблюдается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости — через 4–5 ч. Выводится препарат преимущественно почками. Эффективность ХС связана с его накоплением в тканях сустава, прежде всего в хряще и синовиальной жидкости, что было доказано в исследованиях с использованием радиоактивных меток [14]. Стабильная концентрация ХС в системном кровотоке достигается через 3–4 дня, однако клинический эффект проявляется через 8–12 нед терапии, поэтому содержащие ХС препараты называются «симптоматические средства замедленного действия», в отличие от быстро действующих средств — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков.

ХС увеличивает синтез коллагена и протеогликанов хондроцитами, ингибирует синтез ферментов эластазы и гиалуронидазы, повышает продукцию гиалуроната синовиальными клетками. В исследованиях *in vitro* ХС подавлял воспалительный процесс, ингибируя активацию ядерного фактора NF-κB, снижая синтез провоспалительных медиаторов. В ряде исследований было выявлено, что ХС может

уменьшать индуцированную экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММП) 13 в хондроцитах. Использование ХС в экспериментальных моделях также продемонстрировало эффективное ингибирование ММП3 и ММП9. ХС воздействует и на субхондральную кость при ОА, подавляя продукцию циклооксигеназы (ЦОГ) 2, простагландина E₂ (ПГЕ₂) и ММП посредством ИЛ1β-стимулированных остеообластов (p<0,001). ХС уменьшает процессы резорбции субхондральной кости, снижая экспрессию RANKL и активируя синтез остеопротегерина. Таким образом, ХС оказывает плеiotропное действие, влияя практически на все звенья патогенеза ОА.

Клиническая эффективность ХС в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения функционального состояния доказана во многих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В работе, проведенной в Институте ревматологии, были подтверждены эффективность и хорошая переносимость ХС, причем достигнутый эффект сохранялся в течение 3 мес после отмены препарата [15]. Сетевой метаанализ, выполненный в 2015 г., в очередной раз показал способность ХС уменьшать боль, улучшать функцию суставов у пациентов с ОА, а также его высокую безопасность [16]. Двухлетние исследования структурно-модифицирующего эффекта ХС у больных ОА коленного сустава выявили значимое стабилизирующее влияние ХС на ширину суставной щели [17, 18]. Результаты метаанализа, включавшего три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) продолжительностью до 2 лет, тоже указывают на статистически значимое снижение скорости сужения суставной щели — 0,13 мм (95% ДИ 0,06–0,19; p=0,002), что соответствовало силе эффекта 0,23 (95% ДИ 0,11–0,35; p=0,001) [19]. Изучение объема суставного хряща с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировало, что терапия ХС обладает протективным действием в отношении структуры сустава [20]. В исследовании G. Verbruggen и соавт. [21] через 3 года терапии ХС у больных ОА суставов кистей не наблюдалось прогрессирования, в то время как в группе плацебо выявлено статистически значимое прогрессирование ОА межфаланговых суставов, особенно по числу образования новых эрозий — 8,8 и 29,4% соответственно. Еще в одном исследовании был подтвержден симптоматический эффект ХС при ОА этой локализации ОА [22].

ГЛ — аминотетраозид, который входит в состав некоторых тканей, включая хрящ, и присутствует в структуре ГАГ, гепарансульфата, кератансульфата и гиалуронана. Биодоступность ГЛ при приеме внутрь составляет 25%. При приеме глюкозамина сульфата (ГС) в терапевтических дозах он поступает как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом его концентрация в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл, период полувыведения ГЛ — около 15 ч.

В классических экспериментальных моделях ГЛ стимулировал продукцию ГАГ и протеогликанов, ингибировал ИЛ1-индуцированную активность агреканазы в хондроцитах, замедляя деградацию агрекана. Описаны новые механизмы противовоспалительного действия ГЛ: подавление продукции ИЛ1β, индуцированной ЦОГ2 и ИЛ6, без влияния на ЦОГ1. Структурно-модифицирующее действие препарата (уменьшение повреждения хряща) было установлено в эксперименте на животных.

Необходимо отметить важность выбора формы препарата ГЛ и ХС. Как показали исследования фармакокинетики, ввиду особенностей молекулы ХС абсорбируется из ЖКТ путем парацеллюлярного транспорта из самых верхних отделов тонкой кишки [23]. В то же время ГЛ в большей степени всасывается из двенадцатиперстной кишки, и в меньшей — из тощей и толстой кишок [23]. Это означает, что лекарственная форма препарата ГЛ и ХС должна обеспечивать быстрое и полное высвобождение активных компонентов в желудке и верхних отделах кишечника. Следовательно, препараты в форме желатиновых капсул имеют некоторое преимущество, так как их желатиновая оболочка очень быстро разрушается под действием желудочного сока. В то же время при приеме таблетированных форм действующее вещество может высвобождаться уже в кишечной среде, по этой причине профили абсорбции ГЛ и ХС могут различаться в зависимости от лекарственной формы. Учитывая эти особенности, весьма сложно давать обобщенную оценку всем препаратам ХС и ГЛ в метаанализах, так как эффективность включенных в исследования препаратов может быть различной. Принимая во внимание особенности форм выпуска и их очевидную связь с фармакокинетикой ХС и ГЛ, целесообразно применение в клинической практике препаратов, имеющих статус лекарственного средства, а не биологически активной добавки.

Эффективность ГЛ при ОА показана во многих клинических исследованиях и обзорах. По данным Кокрановского

обзора 2005 г. [24], включающего 20 РКИ, терапия ГС приводила к значимому уменьшению интенсивности боли в суставах и улучшению функции по индексам Лекена и WOMAC по сравнению с плацебо. В метаанализе Р. Eriksen и соавт. [25] еще раз подтверждена эффективность ГЛ. Недавно JAMA [26] опубликовал большой систематический обзор (47 РКИ, $n=22\,037$), также показавший, что ГС и ХС обладают структурно-модифицирующим действием: SMD (standardised mean difference) = -0,42, (95% ДИ от 0,65 до -0,19) и SMD = -0,20 (95% ДИ от -0,31 до -0,07) соответственно. Результаты работы J.R. Provenza и соавт. [27] обосновывают предположение о том, что эффективность глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и ГС сопоставима. Последний сетевой метаанализ, в котором оценивалась эффективность препаратов, чаще всего назначаемых для лечения ОА коленного сустава (79 РКИ высокого качества, $n=15\,609$), продемонстрировал, что ХС и ГЛ, имевшие статус лекарственных препаратов, витамин D, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты и комбинация гиалуроновой кислоты и триамцинолона статистически значимо уменьшали боль и улучшали функцию суставов (см. рисунок). Дополнительный анализ данных выявил, что ХС позитивно влиял на скованность при ОА коленного сустава: SMD = -0,4 (95% ДИ от -0,74 до -0,05), а кристаллический ГС и ХС замедляли сужение суставной щели при ОА коленных суставов: средняя разница сужения составила 0,27 мм (95% ДИ 0,09–0,46) для ГС и 0,13 мм (95% ДИ 0,01–0,25) для ХС по сравнению с плацебо [28].

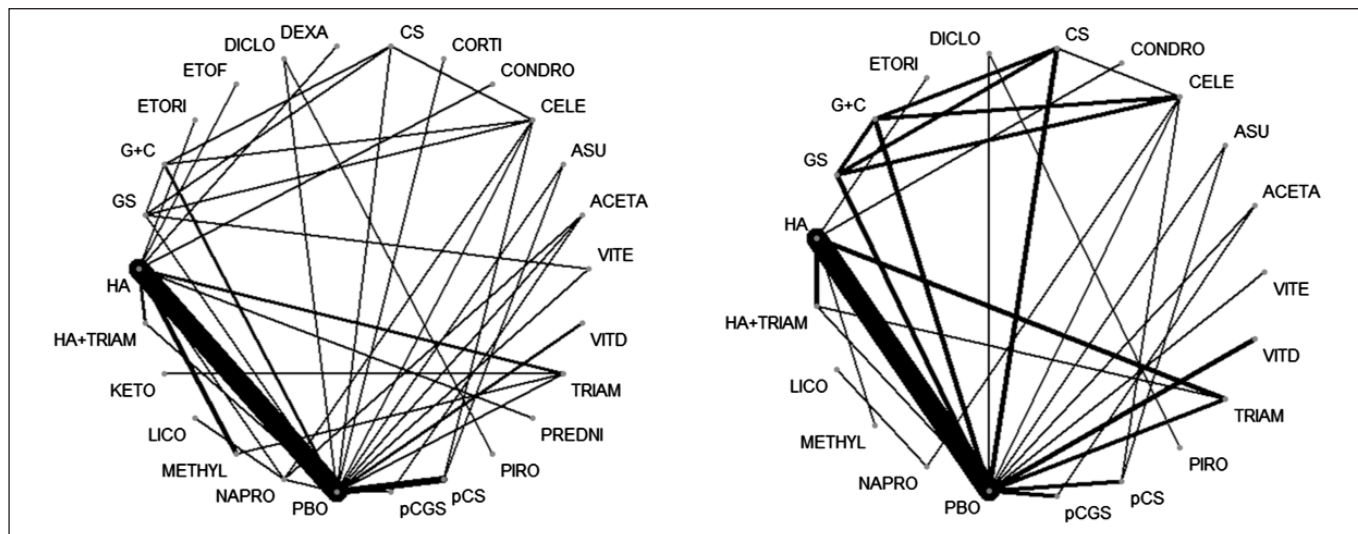


График эффективности лечения ОА коленного сустава: а — влияние на боль; б — влияние на функцию (ширина каждого края пропорциональна обратной дисперсии суммарного эффекта каждого прямого сравнения лечения). ACETA — ацетаминифен/парацетамол; ASU — неомыляемые соединения авокадо и сои; CELE — целекоксиб; CONDR — кондротид; CORTY — кортивазол; CS — ХС; DEXA — дексаметазон; DICLO — диклофенак; ETOF — этофенамат; ETORI — этиорикоксиб; G + C — ГС + ХС; GS — ГС; HA — гиалуроновая кислота; HA + TRIAM — гиалуроновая кислота + триамцинолон; KETO — кеторолак; LICO — ликлофелон; METHYL — метилпреднизолон; NAPRO — напроксен; PBO — плацебо; pCGS — рецептурный кристаллический ГС; pCS — рецептурный ХС; PIRO — пироксикам; PREDNI — преднизолон; TRIAM — триамцинолон; VITD — витамин D; VITE — витамин E (адаптировано из [28])

Diagram of the effectiveness of knee OA treatment: a — influence on pain; б — influence on the function (the width of each edge is proportional to the reverse dispersion of the total effect of each direct comparison of treatment). ACETA — acetaminophen/paracetamol; ASU — unsaponifiable compounds of soya beans and avocado; CELE — celecoxib; CONDR — condrotide; CORTY — coryvazol; CS — CS; DEXA — dexamethasone; DICLO — diclofenac; ETOF — etofenamate; ETORI — etoricoxib; G + C — GS + CS; GS — GS; HA — hyaluronic acid; HA + TRIAM — hyaluronic acid + triamcinolone; KETO — ketorolac; LICO — licofelone; METHYL — methylprednisolone; NAPRO — naproxen; PBO — placebo; pCGS — prescription form of crystalline GS; pCS — prescription form of CS; PIRO — piroxicam; PREDNI — prednisone; TRIAM — triamcinolone; VITD — vitamin D; VITE — vitamin E (adopted from [28])

Учитывая доказанную эффективность и хорошую переносимость ГЛ и ХС (особенно при наличии мультиморбидности и связанной с ней полипрагмазии), а также данные об их синергическом действии, стали разрабатываться препараты, содержащие комбинацию ГЛ и ХС. Эффективность такой комбинации подтверждается экспериментальными и клиническими данными. В эксперименте установлено, что комбинированная терапия ХС и ГГ увеличивала продукцию ГАГ хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии и подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности желатинолитическую активность ММР9, концентрацию ММР13 и уровень кератансульфата в тканях. I. Damlar и соавт. [29] сравнивали влияние ГЛ + ХС и трамадола на уровень маркеров воспаления в синовиальной жидкости височно-нижнечелюстного сустава у 34 пациентов. Было показано, что на фоне комбинированной терапии в синовиальной жидкости существенно снизилось содержание ПГЕ₂ по сравнению с его исходным значением ($7,35 \pm 0,36$ против $6,58 \pm 0,67$ пкг/мл), а концентрации ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α уменьшились незначительно. При терапии трамადолом статистически значимого снижения уровня маркеров воспаления не обнаружено, а содержание ИЛ1 β и ИЛ6 в синовиальной жидкости даже увеличилось. Таким образом, в этой работе подтверждено противовоспалительное действие ГЛ и ХС [29].

Первоначально сочетанное применение этих препаратов проводилось на небольших выборках больных. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при использовании комбинации ГГ (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) в течение 4 мес у 34 мужчин с ОА коленных суставов и болью в нижнем отделе спины наблюдалось значительное уменьшение боли в суставах [30]. В другом слепом плацебо-контролируемом исследовании комбинированной терапии ХС и ГГ у 93 больных с ОА коленных суставов выявлено значимое уменьшение симптомов по сравнению с таковым в контрольной группе через 4–6 мес после начала лечения [31]. Комбинированная терапия ХС и ГГ у больных ОА коленных суставов ($n=72$) с умеренными рентгенологическими изменениями привела к статистически значимому снижению индекса Леке-на через 6 мес по сравнению с плацебо ($p=0,04$) [32].

В крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании D.O. Clegg и соавт. [33] установлено, что комбинация ГГ и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью: улучшение отмечено в 75 и 48,6% случаев соответственно ($p<0,01$). В дальнейшем в этом исследовании 572 пациента со II–III стадией ОА и шириной суставной щели ≥ 2 мм продолжили прием ГГ и ХС в тех же дозах в течение 24 мес. При этом у больных со II стадией эффективность терапии всеми исследуемыми препаратами (ГГ, ХС, ГГ + ХС или целекоксибом) была выше, чем в группе плацебо [34]. M.C. Hochberg и соавт. [35] изучили эффективность и безопасность комбинации ХС и ГГ (400 и 500 мг 3 раза в день) по сравнению с целекоксибом (200 мг 1 раз в день) у 606 пациентов с ОА коленного сустава в течение 6 мес и указали на сопоставимое действие этих препаратов. Через 6 мес ответ на терапию по критериям OMERACT–OARSI получен у 79,7% пациентов из группы комбинированной терапии и у 79,2% больных из группы целекоксиба. Авторы подтвердили анальгетическую и противовоспалительную эффективность комбинированного препарата ХС и ГГ. Влияние ком-

бинации ХС + ГГ на прогрессирование ОА изучено в двух крупных исследованиях. В Канаде J. Martel-Pelletier и соавт. [36] с помощью высокочувствительной МРТ установили, что у больных, принимавших комбинацию ХС и ГГ, через 24 мес потеря объема хряща была меньше, чем у пациентов, не получавших такого лечения. Авторы сделали вывод, что комбинация ХС и ГГ замедляет прогрессирование ОА, т. е. обладает структурно-модифицирующим эффектом, что было доказано при наблюдении за этими больными в течение последующих 6–8 лет. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности ХС, ГЛ и их комбинации, продолжавшемся 2 года, также наблюдался структурно-модифицирующий эффект комбинации ГЛ и ХС в виде статистически значимого замедления сужения суставной щели коленного сустава, в то время как монокомпонентные препараты ГЛ и ХС такого действия не оказывали [37].

Комбинированная терапия ХС и ГЛ изучалась не только при ОА периферических суставов, но и при дегенеративных заболеваниях позвоночника. Имеются данные об эффективности ХС и ГС в лечении дегенеративных изменений в межпозвоночных дисках, подтвержденные при МРТ.

А.М. Лиля и соавт. [38] оценивали эффективность комбинации ХС и ГГ (Терафлекс) у 60 больных с ОА коленных суставов и остеохондрозом позвоночника: 30 из них принимали Терафлекс по 1 таблетке 2 раза в день и диклофенак в суточной дозе 75 мг, а остальные 30 — только диклофенак 75 мг/сут. У 40% пациентов первой группы и 26,7% второй имелись клинические и рентгенологические признаки сочетанной патологии — ОА и остеохондроза позвоночника. К 6-му месяцу наблюдения боль в коленных суставах снизилась на 71,9% у больных, получавших диклофенак + Терафлекс, и только на 45,7% у пациентов, использовавших только диклофенак ($p<0,001$). Авторы заключили, что Терафлекс обладает существенным симптом-модифицирующим действием. На фоне терапии также значительно уменьшилась выраженность боли в позвоночнике, причем данный эффект сохранялся на протяжении всего исследования. К концу 6-го месяца интенсивность боли снизилась на 83,3% в группе комбинированного лечения и на 56,7% в группе сравнения ($p<0,05$). Оценки эффективности терапии пациентами и врачами существенно не различались.

Исследование Л.И. Беневоленской и соавт. [39] было посвящено определению эффективности и безопасности комбинированной терапии ХС и ГГ (Терафлекс). Позже нами было проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности, длительности последствий постоянного и интермиттирующего приема Терафлекса у пациентов с ОА коленных суставов в течение 12 мес [40], показавшее сопоставимую эффективность обеих схем приема препарата по влиянию на боль, функцию суставов и длительность последствий. К концу приема Терафлекса более трети больных полностью отказались от сопутствующей терапии НПВП, что свидетельствует о наличии у этого препарата анальгетического и противовоспалительного действия. Уменьшение дозы или прекращение приема НПВП имеет существенное значение для безопасности терапии у пациентов с ОА и высокой коморбидностью, особенно старшего возраста. Кроме того, перерывы в приеме препарата обычно повышают комплаентность пациента и снижают затраты на лечение.

Данные промежуточного анализа постмаркетингового наблюдательного исследования, полученные через 16–24 нед лечения Терафлексом, свидетельствуют о снижении частоты возникновения, интенсивности боли и других симптомов ОА, а также об увеличении функциональной активности и улучшении качества жизни пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов уже после первого курса терапии. Клинически значимое улучшение определялось по каждой из субшкал Шкалы оценки повреждения коленного сустава и исхода остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) или Шкалы оценки ограничений функций тазобедренного сустава и исхода остеоартрита (Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS) через 4–6 мес после начала лечения. Большинство пациентов были удовлетворены результатами терапии. Частота нежелательных реакций была низкой, а их характер соответствовал известной информации о безопасности препарата [41].

В сентябре 2019 г. состоялся Экспертный совет по остеоартриту (ОА), в состав которого вошли представители ведущих российских и международных научных и образовательных медицинских организаций, признанные эксперты в области ревматологии и травматологии-ортопедии. Участники Экспертного совета обсудили последние рекомендации по лечению ОА. В рекомендациях ESCEO еще раз была подчеркнута необходимость комплексного немедикаментозного и медикаментозного лечения ОА с использованием SYSADOA — класса препаратов, которые положительно влияют на симптомы ОА и обладают доказанным болезнью-модифицирующим действием при длительном применении. ESCEO рекомендует включение этих препаратов (но только произведенных на основе качественных фармацевтических субстанций) в базисную терапию ОА. Терапевтическими дозами ГЛ и ХС являются ≥ 1500 и ≥ 800 мг/сут соответственно. Участники Экспертного совета пришли к выводу, что лечение ОА в реальной клинической практике должно быть основано на оценке состояния пациента, а также учете его потребностей и предпочтений и на современных доказательствах эффективности терапии. Лечение больных ОА на основании принципов доказательной медицины предполагает комплексный подход и необходимость назначения SYSADOA, в том числе комбинированных препаратов ХС и ГЛ, в терапевтических дозах на ранних стадиях заболевания в качестве первого базисного средства [42].

В 2018 г. после проведения большого когортного исследования MILOS, в котором была выявлена ассоциация ОА с летальностью, FDA признала ОА серьезным заболеванием. В последнее время стали появляться эпидемиологические исследования, посвященные оценке влияния различных факторов (возраст, мультиморбидность, полипрагмазия и др.) на смертность при ОА. Еще в 2012 г. G.A. Bell и соавт. [43], анализируя летальность среди 77 510 жителей штата Вашингтон в возрасте от 50 до 76 лет с 2000 по 2008 г., обнаружили более низкую вероятность смерти при приеме ГЛ с/без ХС (отношение рисков, ОР 0,82; 95% ДИ 0,75–0,90) и при приеме ХС (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,96). В эпидемиологическом исследовании смертности среди лиц, постоянно принимающих ГЛ [44], в котором использовались данные британского биобанка, обнаружен более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,85; 95% ДИ 0,80–0,90), а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,78; 95% ДИ 0,70–0,87), ишемической болезни сердца (ОР 0,82; 95% ДИ 0,76–0,88) и инсульта (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00). В американском исследовании, основанном на комбинированных данных программы Национального обследования здоровья и питания (NHANES) за 1999–2010 гг. и объединенных данных анкетирования населения с учетом сведений о смертности, к концу 2015 г. было проанкетировано 16 686 участников, из которых 658 (3,94%) принимали ГЛ/ХС в течение года и более. Во время наблюдения (медиана 107 мес) зафиксировано 3366 (20,17%) смертей, в том числе 674 (20,02%) вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы заключили, что регулярный прием ГЛ/ХС, по-видимому, в значительной степени ассоциируется со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности (уменьшение вероятности на 27 и 58% соответственно) [45].

Таким образом, представленные данные клинических исследований эффективности ГЛ, ХС и их комбинации у пациентов с ОА свидетельствуют о наличии у этих препаратов симптоматического и структурно-модифицирующего действия. В соответствии с рекомендациями ESCEO, Федеральными клиническими рекомендациями по лечению ОА и Клиническими рекомендациями консенсуса экспертов Российской Федерации медикаментозное лечение ОА необходимо начинать с SYSADOA уже при первых симптомах заболевания. Такая терапия должна быть длительной с учетом ее высокой безопасности, а также возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;50(2):183–91. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001. Epub 2019 Sep 9.
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.)].
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
4. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):635–46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016.
5. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
6. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug

- 29;114(35):9332-36. doi: 10.1073/pnas.1703856114. Epub 2017 Aug 14.
7. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2015 Dec 11;5(12):e007568. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007568.
8. Fu Y, Griffin TM. Obesity, Osteoarthritis And Aging: The Biomechanical Links. *Mechanobiology Of Obesity And Related Diseases*. Springer International Publishing; 2015. P. 181–201.
9. Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:7242478. doi: 10.1155/2016/7242478. Epub 2016 Oct 11.
10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance Raises The Risk Of Occurrence And Progression Of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up Of The Road Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006. Epub 2012 Jul 14.
11. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
12. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
13. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59-66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9. Epub 2020 Oct 28.
14. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
15. Алексеева ЛИ, Беневоленская ЛИ, Насонов ЕЛ и др. Структур (хондроитин сульфат) – новое средство для лечения остеоартроза (ОА). *Терапевтический Архив*. 1999;(5):51-3. [Alekseeva LI, Benevolenskaya LI, Nasonov EL, et al. Structum (chondroitin sulfate) – a new treatment for osteoarthritis (OA). *Terapevtiches-kii Arkhiv*. 1999;(5):51-3. (In Russ.)].
16. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
17. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):779-86. doi: 10.1002/art.20867.
18. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255.
19. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S28-31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016. Epub 2010 Apr 27.
20. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012 Sep;31(9):1347-57. doi: 10.1007/s10067-012-2022-4. Epub 2012 Jun 23.
21. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun;21(3):231-43. doi: 10.1007/s10067-002-8290-7.
22. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.
23. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
24. Towheed TE, Maxwell L, Anastasia-des TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
25. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1844-55. doi: 10.1002/acr.22376.
26. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
27. Provenza JR, Shinjo SK, Silva JM, et al. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1455-62. doi: 10.1007/s10067-014-2757-1. Epub 2014 Aug 3.
28. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1947-59. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8.
29. Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May 1;20(3):e278-83. doi: 10.4317/medoral.20242.
30. Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med*. 1999 Feb;164(2):85-91.
31. 66th Ann Meeting of AAOS. 1999. P.180
32. Das AK Jr, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep;8(5):343-50. doi: 10.1053/joca.1999.0308.
33. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
34. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3183-91. doi: 10.1002/art.23973.
35. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J. SAT0427 Multicentric Osteoarthritis Intervention Study with Sysadoa (MOVES): Effects of Combined Glucosamine Hydrochloride and Chondroitin Sulfate VS Celecoxib for Painful Knee Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(Suppl 2):749. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4950
36. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. Epub 2013 Dec 13.

37. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. Epub 2014 Jan 6.
38. Лила АМ. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). Русский медицинский журнал. 2005;(24):1618-22. [Lila AM. Teraflex in the complex therapy of knee osteoarthritis and spinal osteochondrosis (results of a clinical study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(24):1618-22. (In Russ.)].
39. Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). Русский медицинский журнал. 2005;(8):525-7. [Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaitseva EM. Efficacy of teraflex in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints (open randomized study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(8):525-7. (In Russ.)].
40. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Шаропова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;(3):68-72. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints with the combined drug Teraflex. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;(3):68-72. (In Russ.)].
41. Telyshev K, Alekseeva L, Lila A, et al. AB0885 Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin combination in patients with knee and hip osteoarthritis: interim analysis results of an observational study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1747.
42. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Vozmozhnosti farmakologicheskogo lecheniya osteoartrita: fokus na simptomaticheskie medlenno deistvuyushchie preparaty (SYSADOA) i individual'nye osobennosti patients. Rezolyutsiya mezhdunarodnogo soveshchaniya ekspertov. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(4):143-7. (In Russ.)].
43. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012 Aug; 27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6. Epub 2012 Jul 25.
44. Ma H, Li X, Sun D, Zhou T, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 May 14;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628.
45. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med*. Nov-Dec 2020;33(6):842-7. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.02.2021/27.03.2021/30.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Bayer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы

Дыдыкина И.С.¹, Арутюнова Е.В.², Коваленко П.С.¹, Николаева Е.В.¹, Наумов А.В.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В статье представлены современные сведения о синовите (воспалении синовиальной оболочки), который часто является единственным клиническим проявлением остеоартрита (ОА) и рассматривается среди факторов риска развития ОА, а его выраженность коррелирует с тяжестью симптомов ОА. Оценка распространенности синовита представляет значительные трудности и зависит от характера и тяжести заболевания, исследуемой когорты и диагностического метода, проводимой терапии. Представлена классификация, основанная на этиологических, клинических и гистологических признаках синовита. Изучение характеристик синовиальной ткани и ее изменений в процессе воспалительного ответа может значительно расширить возможности терапии и определения прогноза заболевания. Использование симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA) рассматривается как базисное лечение ОА. Препарат хондроитина сульфата — Хондрогард® — является одним из наиболее изученных, обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами. В статье представлены результаты исследований, подтверждающие его эффективность, в том числе в отношении уменьшения выраженности синовита коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; остеоартрит коленных суставов; синовиальная оболочка; синовит; диагностика синовита; классификация синовита; лечение синовита; Хондрогард®.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина: dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Арутюнова ЕВ, Коваленко ПС и др. Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2021;15(2):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-120-125

Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem

Dydykina I.S.¹, Arutyunova E.V.², Kovalenko P.S.¹, Nikolaeva E.V.¹, Naumov A.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

The article presents current data on synovitis (inflammation of the synovial membrane), which is often the only clinical manifestation of osteoarthritis (OA), and considered to be one of the risk factors for the OA development. Synovitis severity correlates with the severity of OA symptoms. The assessment of the prevalence of synovitis presents significant difficulties and depends on the nature and severity of the disease, the cohort in question, diagnostic method, and therapy. The classification based on etiological, clinical and histological characteristics of synovitis is presented. Examination of synovial tissue characteristics and its changes during inflammatory response can significantly expand the possibilities for therapy and prognosis. The use of symptomatic delayed-action drugs (SYSADOA) is considered as the basic treatment of OA. Chondroitin sulfate (Chondroquard®) is one of the well established drugs, it has symptom- and structural-modifying properties. The article presents the results of studies confirming its effectiveness in reducing the severity of knee synovitis.

Key words: osteoarthritis; knee osteoarthritis; synovial membrane; synovitis; diagnosis of synovitis; classification of synovitis; treatment of synovitis; Chondroquard®.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, et al. Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem. Sovremennaya Revmatologiya. 2021;15(2):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-120-125

Группа ревматических и мышечно-скелетных заболеваний включает в себя более 200 различных нозологических форм, которые возникают как у взрослых, так и у детей. Характерным проявлением этих заболеваний является поражение суставов, которое связано с нарушением иммунной системы, воспалением или инфекциями.

Сустав — это подвижное сочленение двух или более костей скелета, которые формировались и изменялись в процессе филогенеза в соответствии с образом жизни (переход от водного к наземному обитанию). Более 180 суставов, различающихся по форме и числу суставных поверхностей, образуют скелет человека. В каждом суставе есть основные элементы и добавочные образования. К основным элементам относят суставные поверхности сочленяющихся костей, суставную капсулу, окружающую костные сочленения, и суставную полость, расположенную внутри капсулы. Суставные поверхности костей покрыты гиалиновой хрящевой тканью, которая лишена кровеносных сосудов и на 75–80% состоит из воды, а на 20–25% — из сухого вещества, половину которого составляет коллаген с протеогликанами. Коллаген обеспечивает хрящу прочность, а протеогликаны — упругость. Капсула сустава имеет два слоя: наружный (фиброзный), представленный толстой прочной фиброзной мембраной, образованной волокнистой соединительной тканью, и внутренний (синовиальный) — синовиальная оболочка (СО).

СО — специализированная соединительная ткань толщиной от 0,5 до 5 мм, выстилающая внутреннюю поверхность сустава, суставной сумки и сухожильных влагалищ. СО состоит из двух слоев. Внешний слой (субинтима) — сеть эластических волокон из разнообразных типов коллагена (I, III, IV, V и VI), фибронектина, ламинина и протеогликанов. Его складчатая структура заполняет пространства между суставными поверхностями и способствует плавному движению сустава. Субинтима содержит кровеносные и лимфатические сосуды и нервные волокна, однако бедна собственными клетками [1, 2]. Внутренний слой (интима), прилежащий к полости сустава, состоит всего из 1–4 слоев собственных клеток СО — синовиоцитов. Синовиоциты разделяют на два типа — А и В. Тип А — макрофагоподобные синовиоциты (МПС), имеющие моноцитарное происхождение и экспрессирующие такие поверхностные макрофагальные маркеры, как CD68, CD14, CD45, МНСII (главный комплекс гистосовместимости II типа) и Fc-рецепторы. Тип В — фибробластоподобные синовиоциты (ФПС), экспрессирующие на поверхности VCAM1 (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1) и DAF (фактор ускорения распада комплемента, CD55), а также интегрин $\alpha\beta 1$, связывающийся с компонентом базальной мембраны ламинином, что отличает ФПС от других фибробластов. Также они способны синтезировать фибронектин, ламинин, коллаген I, III, IV и V типов, энтактин, хондроитин и гепарансульфат — компоненты синовиального матрикса, сходного с базальной мембраной (истинная базальная мембрана в СО отсутствует) [1, 2].

Функции СО, помимо барьерной, опосредованы деятельностью синовиоцитов: ФПС синтезируют гиалуроновую кислоту и лубрицин, которые вместе с прототекающей через синовиальную оболочку плазмой крови формируют синовиальную жидкость. Она, в свою очередь, способствует атравматичному скольжению суставных поверхностей, поддержанию трофики хондроцитов и удалению остатков клеточного детрита и продуктов метаболизма клеток [3].

Синовит, или воспаление СО, является значимым, а нередко доминирующим и определяющим клиническую картину (боль, припухлость, ограничение движений) синдромом, который зачастую недооценивается при заболеваниях суставов. Синовиальное воспаление с вовлечением одного или нескольких суставов — характерная особенность, а часто единственное клиническое проявление ряда заболеваний. У здоровых лиц синовит встречается в 5–27% случаев [4]. Исход раннего синовита может варьироваться от быстрого и полного разрешения до формирования хронического воспалительного процесса с последующим необратимым повреждением суставов [5]. Необходимо учитывать, что у некоторых пациентов с клинической ремиссией основного заболевания или у еще не достигших клинической манифестации болезни могут выявляться признаки синовита. Так, в исследовании P. Zufferey и соавт. [6] более чем у трети бессимптомных пациентов с ревматоидным артритом (РА) наблюдались ультразвуковые (УЗ) признаки синовита. В литературе наиболее широко представлены варианты синовита, ассоциированные с РА и остеоартритом (ОА) [7].

Оценка распространенности синовита сопряжена с трудностями и зависит от характера и тяжести основного заболевания, исследуемой когорты и проводимой терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), выбора диагностического метода [8].

Воспаление СО считается одним из факторов риска развития ОА, причем выраженность синовита коррелирует с тяжестью симптомов ОА [9–12]. В то же время интенсивность воспалительного ответа СО при ОА не столь значимая, как при РА, что приводит к меньшей потере юкстаартикулярной костной массы. Вероятно, это различие определяется сниженной экспрессией гена RANKL (рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B) в хряще при ОА по сравнению с РА [13].

В отчете EULAR (European League Against Rheumatism) об использовании УЗ-диагностики ОА указано, что из 600 обследованных с гонартрозом и болевым синдромом УЗ-признаки синовита наблюдались у 16 (2,7%), синовиальный выпот — у 177 (29,5%), синовит и синовиальный выпот — у 85 (14,2%) [14]. В исследовании A. Sagmanova и соавт. [15], в котором также проводилась УЗ-диагностика у больных ОА коленного сустава с болевым синдромом, гипертрофия СО была выявлена в 41,5%, синовиальный выпот — в 51,5%, позитивный доплеровский сигнал (свидетельствующий о повышенной васкуляризации в исследуемой зоне) — в 32,7% случаев. В другой работе оценивалось патоморфологическое состояние биоптатов синовиальной мембраны при ОА: у 32 (31%) из 104 пациентов определялось тяжелое синовиальное воспаление и только у 7 (6,7%) гистологические признаки синовита полностью отсутствовали [16].

Картина изменений СО при ОА разнообразна. Так, S. Oehler и соавт. [17] выделили четыре паттерна «синовии-патии», связанной с ОА: гиперпластический, фибротический, детритный и воспалительный.

Острая травма тканей сустава или его хроническое повреждение при ОА приводят к формированию продуктов разрушения хряща (остеохондральные фрагменты, продукты деградации матрикса, микрокристаллы) и их высвобождению в синовиальную жидкость, что стимулирует синовиоциты и иммунные клетки к синтезу провоспалительных ме-

диаторов и протеолитических ферментов: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), простагландина Е $_2$, лейкотриена В $_4$, оксида азота, нейропептидов, адипокинов, ADAMTS (ADisintegrin And Metalloproteinase) и матричных металлопротеиназ (ММП). Их действие, в свою очередь, усиливает повреждение тканей сустава и приводит к формированию порочного круга [8]. Кроме того, провоспалительные факторы и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), выделяемый МПС, стимулируют неоангиогенез в синовиальной мембране, что вызывает хронизацию воспаления за счет проникновения в СО иммунных клеток. Костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMP), также выделяемые МПС, способствуют формированию остеоцитов [18].

Предполагается, что наличие синовита у пациентов с патологией суставов, в том числе с ОА, увеличивает возбудимость периферических ноцицептивных нейронов, иннервирующих пораженную область, и усиливает болевую чувствительность. Установить диагноз синовита только на основании осмотра пациента сложно, поэтому часто требуется использование инструментальных методов диагностики, таких как УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов [6, 8, 19].

EULAR предложена УЗ-шкала, отражающая распространенность патологического процесса на основании степени утолщения СО и усиления васкуляризации пораженной области, измеряемой доплерометрически [20]. Эта же шкала используется для оценки состояния СО при других типах артрита, для которых не разработано отдельных систем оценки [21]. К УЗ-признакам синовита относят наличие выпота, гипертрофию СО и усиление васкуляризации (по данным доплерографии). При МРТ воспаление СО проявляется ее гипертрофией, увеличением объема синовиальной жидкости и степенью усиления сигнала после внутривенного введения контрастного препарата. Результаты МРТ и УЗИ соотносятся с патоморфологической картиной и данными артроцентеза [8].

Гистологические изменения, наблюдаемые при синовите, включают утолщение СО, формирование лейкоцитарного инфильтрата, увеличение клеточной плотности синовиальной стромы, повышенную васкуляризацию и фиброзирование [3]. Утолщение СО происходит в результате не только интенсификации клеточной пролиферации *in situ*, но и нарушения процессов апоптоза и миграции клеток кровяного русла в очаг воспаления с формированием лейкоцитарного инфильтрата, в основном представленного макрофагами и Т-клетками, продуцирующими провоспалительные цитокины, главным образом ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α [16]. Наиболее интенсивная миграция клеток наблюдается в участках СО, прилежащих к суставному хрящу. Этот процесс приводит к разрушению хряща и кости [2].

Разросшаяся СО, иногда содержащая более 8 слоев клеток, не может эффективно кровоснабжаться. Возникающая регионарная гипоксия стимулирует макрофаги и синовиальные фибробласты к выработке проангиогенных факторов — в первую очередь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего ростового фактора β (TGF β), ИЛ8. Без достаточной васкуляризации прогрессирование воспалительного процесса нарушено, что доказано в исследованиях на животных мо-

делях: ингибирование неоангиогенеза замедляло или предотвращало развитие коллаген-индуцированного артрита и уменьшало воспалительную активацию СО [2, 22, 23].

Простейшая классификация синовита, основанная на гистологическом исследовании пораженной СО, была предложена в 1989 г. Р. Fritz и соавт. [24]. Синовит разделяли на имеющий морфологические признаки, специфичные для определенного вида артрита, — С-synovitis (от англ. characteristic), — и не имеющий этих признаков — NC-synovitis (от англ. non-characteristic). Развитие представлений о вариантах артрита требовало усложнения системы классификации.

В 2002 г. V. Krenn и соавт. [25] была разработана гистопатологическая шкала синовита (General Synovitis Score, GSS), основанная на трех морфологических критериях: степени утолщения интимы СО; активации синовиальной стромы и интенсивности воспалительной инфильтрации. Позднее были добавлены еще два критерия: изъязвление клеточного слоя и признаки интрасиновиального ревматоидного склероза. Итоговое значение шкалы позволяет выделить низко- и высокоуровневый синовит (low and high degree synovitis).

В 2006 г. эта же группа исследователей систематизировала знания об этиологии синовита и опубликовала диагностический алгоритм, основанный на разработанной ранее гистопатологической шкале синовита. Так, синовит, сопровождающийся воспалительными изменениями (в противоположность невоспалительному при опухолевом процессе), авторы разделили на три группы: гранулематозный, негранулематозный и кристалл-индуцированный [26]. Для ревматологической практики наибольший интерес представляет группа негранулематозного синовита, в которой, помимо синовита бактериальной этиологии, выделены подгруппы низкоуровневого и высокоуровневого синовита. К низкоуровневому синовиту отнесен посттравматический и артроз-ассоциированный синовит; к высокоуровневому — синовит, характерный для ревматоидного, реактивного, псориазического артрита, Лайм-артрита и анкилозирующего спондилита (АС). Таким образом, стратификация синовита по шкале GSS позволяет проводить его дифференциальную диагностику [26].

В 2019 г. на основе GSS была предложена шкала IMSYC (Immunologic Synovitis Score), учитывающая также изменения экспрессии иммуногистохимических маркеров (CD68, CD3, CD20, CD31 и Ki67), которые, по замыслу авторов, позволяют не только проводить дифференциальную диагностику синовита, но и влиять на выбор терапии и оценку прогноза [27].

Лечение синовита определяется этиологией основного заболевания. Локальная терапия синовита осуществляется преимущественно НПВП (мази, гели, спрей). Рекомендуются иммобилизация, охлаждение пораженной зоны для уменьшения отека и др. Возможно использование интраартикулярных инъекций ГК [28]. В случае резистентности к медикаментозной терапии возможна синовэктомия, в том числе радиосиновэктомия с применением радиофармпрепаратов [29].

Лечение синовита при ОА также осуществляется с помощью фармакологических и нефармакологических методов. Использование симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for

Osteoarthritis, SYSADOA) рассматривается как базисное лечение ОА. Хондроитина сульфат (ХС) — один из наиболее изученных препаратов SYSADOA. ХС обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, позволяет поддерживать нормальный состав хряща благодаря увеличению пула гликозаминогликанов для синтеза протеогликанов, способствует снижению воспаления, ингибируя комплемент, снижая активность простагландинов и ферментов в синовиальной жидкости, уменьшает болевой синдром при ОА [30]. Противовоспалительные свойства ХС реализуются через мембранные рецепторы хондроцитов, CD44, толл-подобные рецепторы (TLR4) и молекулы межклеточной адгезии типа 1 (ICAM1). Связываясь с рецептором CD44, ХС может модулировать NF- κ B, блокируя таким образом провоспалительные сигнальные пути и снижая уровень регуляции таргетных генов ADAMTS, MMP, IL1 β и iNOS. ХС увеличивает экспрессию TGF β 1, который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II [31]. Кроме того, ХС снижает ангиогенез в синовиальной и хрящевой ткани [32] и влияет на субхондральную кость, уменьшая ее резорбцию посредством повышения уровня остеопротегерина (OPG) и подавления экспрессии генов RANK, тем самым увеличивая экспрессию OPG/RANK [33].

Большой интерес представляют данные УЗИ пораженных суставов, полученные в сравнительном клинико-экономическом анализе применения препаратов SYSADOA, содержащих ХС или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с ОА коленных суставов II стадии [34]. Проведено ретроспективное сравнительное исследование с оценкой данных медицинских карт 90 амбулаторных пациентов с гонартрозом II стадии по классификации Kellgren—Lawrence. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=30) получала внутримышечные (в/м) инъекции ХС (Хондрогард[®], 100 мг/мл): первые 3 инъекции — по 100 мг через день, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции — по 200 мг через день, курс лечения — 25 инъекций в течение 50 дней; во 2-й группе (n=30) назначали активное вещество — гликозаминогликан-пептидный комплекс: в 1-й день — 0,3 мл, во 2-й день — 0,5 мл и далее — 3 раза в неделю по 1 мл, курс лечения — 20 инъекций в течение 44 дней; в 3-й группе (n=30) применяли активное вещество — биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: по 1 мл в день, курс лечения — 20 инъекций в течение 20 дней. Было показано, что лечение ОА коленного сустава II стадии с применением препарата ХС (Хондрогард[®]) является наиболее экономически целесообразным по соотношению показателей стоимости и эффективности (cost-effectiveness ratio, CER=9182 ед.). При УЗИ суставов отмечена положительная динамика у пациентов всех групп. Однако в 1-й группе полностью купировать проявления синовита и тендинита удалось у большего числа пациентов, чем во 2-й и 3-й группах. Кроме того, в 1-й группе уменьшение числа сочетанных признаков синовита и тендинита как наиболее выраженных проявлений воспалительного процесса в суставах было более значительным, чем в группах сравнения [34].

Препараты ХС выпускаются преимущественно в виде форм для перорального применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в же-

лудочно-кишечном тракте [35, 36]. В/м введение ХС увеличивает его биодоступность, что может не только повысить эффективность терапии, но и обеспечить более быстрый симптоматический эффект. Так, в 2-месячном проспективном когортном исследовании с участием 70 пациентов с диагнозом ОА коленных суставов было показано, что в/м применение препарата Хондрогард[®] способствует уменьшению боли и скованности, улучшению функциональных показателей, а также снижению потребности в НПВП [35]. В другом отечественном исследовании при оценке эффективности и безопасности в/м инъекций ХС (Хондрогард[®]) у пациентов с ОА коленных суставов уменьшение боли в суставах зафиксировано уже к 23-му дню лечения [36].

Хорошие результаты клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность в/м введения препарата Хондрогард[®], послужили основой для дальнейшего изучения новых способов введения препарата, а именно возможности внутрисуставных инъекций (в/с). Различным способам введения этого препарата (раствор для в/м и в/с введения 100 мг/мл) было посвящено открытое рандомизированное многоцентровое (6 центров) сравнительное исследование у пациентов с ОА коленных суставов [37]. Было установлено превосходство комбинированного (в/с + в/м) введения ХС над в/м введением. На основании полученных результатов было сделано заключение, что Хондрогард[®] при любом способе введения (в/м или комбинированное) быстро и эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функцию суставов и при этом является безопасным. Преимущество парентерального введения — быстрое наступление эффекта, возможность снизить дозу или отказаться от приема НПВП, что особенно важно для больных ОА, имеющих сопутствующие заболевания.

Необходимо также подчеркнуть, что, согласно инструкции по медицинскому применению Хондрогарда, при лечении дегенеративных изменений суставов с развитием вторичного синовита положительный эффект препарата может наблюдаться уже через 2–3 нед после начала его введения: уменьшается боль в суставах, исчезают клинические проявления реактивного синовита, увеличивается объем движений в пораженных суставах. Терапевтический эффект сохраняется длительное время после окончания курса лечения.

Таким образом, синовит — значимое, а часто единственное клиническое проявление ряда заболеваний, в том числе ОА. Синовит считается одним из факторов риска развития ОА. Однако даже в условиях клинической ремиссии ОА у некоторых пациентов могут сохраняться признаки синовита. Оценка распространенности синовита представляет значительные трудности и зависит от характера основного заболевания, его тяжести, метода диагностики, когорты испытуемых и проводимой терапии. Основными методами диагностики являются УЗИ и МРТ суставов. К УЗ-признакам синовита относят наличие выпота, гипертрофию СО и усиление васкуляризации (по данным доплерографии). При МРТ воспалительные изменения СО проявляются гипертрофией, увеличением объема синовиальной жидкости и усилением сигнала после внутривенного введения контрастного препарата.

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия.

На основании этиологических, клинических и гистологических признаков разработаны классификация синовита и диагностический алгоритм, предложена шкала IMSYS, которая позволяет не только проводить дифференциальную диагностику синовита, но и влиять на выбор терапии и оценку прогноза. Воспаление СО при РА, АС и ОА характеризуется различными звеньями морфогенеза, что доказывает экспрессия разных клеточных маркеров [38]. Молекулярные и клеточные пути, которые активны во время воспаления суставов, могут различаться при различных воспалительных заболеваниях суставов, в разных подгруппах паци-

ентов в рамках одного заболевания или даже при разных стадиях заболевания у одного пациента. Для уменьшения клинических признаков синовита (боль, припухлость, скованность, нарушение функции суставов) при ОА используются фармакологические и нефармакологические методы. SYSADOA рассматриваются как базисное лечение ОА. Одним из наиболее изученных препаратов этой группы является Хондрогад®, обладающий симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, а также способный уменьшать выраженность синовита, что подтверждено УЗИ коленных суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J*. 2011;5:100-6. doi: 10.2174/1874312901105010100. Epub 2011 Dec 30.
2. Tarner IH, Härlle P, Müller-Ladner U, et al. The different stages of synovitis: acute vs chronic, early vs late and non-erosive vs erosive. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19(1):19-35. doi:10.1016/j.berh.2004.08.002
3. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57. doi:10.1016/j.bone.2012.02.012
4. Guillen Astete C, Lois Iglesias A, Blazquez Canamero M, et al. Asymptomatic lupus arthropathy: comparison of ultrasonographic findings with healthy people. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(suppl 3):605.
5. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3761-73. doi: 10.1002/art.22190.
6. Zufferey P, Möller B, Brulhart L, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014 Oct;81(5):426-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.04.014. Epub 2014 Jun 20.
7. Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92. [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(1):82-92. (In Russ.).]
8. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
9. Felson DT, Niu J, Neogi T, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(3):458-64. doi:10.1016/j.joca.2015.09.013
10. Goldring MB. Cartilage Biology: Overview. In: Zaidi M, editor. *Encyclopedia of Bone Biology*. Academic Press; 2020. P. 521-34.
11. Guermazi A, Roemer FW, Hayashi D, et al. Assessment of synovitis with contrast-enhanced MRI using a whole-joint semi-quantitative scoring system in people with, or at high risk of, knee osteoarthritis: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):805-11. doi:10.1136/ard.2010.139618
12. Кашеварова НГ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ. Синовит коленных суставов — фактор прогрессирования остеоартрита. IV Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов. Тезисы докладов конгресса; 2020. С. 37-8. [Kashevarova NG, Taskina EA, Alekseeva LI. Synovitis of the knee joints — a factor in the progression of osteoarthritis. IV International Congress of the Association of Rheumoorthopedists. Abstracts of the Congress reports. 2020. P. 37-8.]
13. Roman-Blas JA, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis pathophysiology: similarities and dissimilarities with other rheumatological diseases and the role of subchondral bone. *Medicographia*. 2013;35:158-63
14. D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: Prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1703-9. doi: 10.1136/ard.2005.037994. Epub 2005 May 5.
15. Sarmanova A, Hall M, Moses J, et al. Synovial changes detected by ultrasound in people with knee osteoarthritis — a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Aug;24(8):1376-83. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.004. Epub 2016 Mar 10.
16. Wenham CY, Conaghan PG. The role of synovitis in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(6):349-59. doi:10.1177/1759720X10378373
17. Oehler S, Neureiter D, Meyer-Scholten C, Aigner T. Subtyping of osteoarthritic synovio-
18. Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):20-34. doi:10.1177/1759720X13514669
19. Hirata A, Ogura T, Hayashi N, et al. Concordance of Patient-Reported Joint Symptoms, Physician-Examined Arthritic Signs, and Ultrasound-Detected Synovitis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):801-6. doi:10.1002/acr.23006
20. D'Agostino M, Terslev L, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open* 2017;3:e000428. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000428
21. Berruto M, Murgu A, Ferrua P, et al. Synovitis of the Knee. In: Randelli P, Dejour D, van Dijk N, et al editors. *Arthroscopy*. Springer; 2016. P. 373-86.
22. Peacock DJ, Banquerigo ML, Brahn E. Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. *J Exp Med*. 1992 Apr 1;175(4):1135-8. doi: 10.1084/jem.175.4.1135.
23. Oliver SJ, Banquerigo ML, Brahn E. Suppression of collagen-induced arthritis using an angiogenesis inhibitor, AGM-1470, and a microtubule stabilizer, taxol. *Cell Immunol*. 1994;157(1):291-9. doi:10.1006/cimm.1994.1223
24. Fritz P, Laschner W, Saal JG, et al. Histological classification of synovitis. *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*. 1989;135(8):729-41.
25. Krenn V, Morawietz L, Häupl T, et al. Grading of Chronic Synovitis — A Histopathological Grading System for Molecular and Diagnostic Pathology. *Pathol Res Pract*. 2002;198(5):317-25. doi: 10.1078/0344-0338-5710261.
26. Кренн В, Перино Г, Рютхер Ш и др. 15-летний опыт применения гистопатологической шкалы и диагностического алгоритма синовита: оценка и дальнейшее развитие. Травматология и ортопедия России. 2017;(2):39-48. [Krenn V, Perino G, Ruther S, et al. 15-year

- experience in the application of the histopathological scale and the diagnostic algorithm of synovitis: assessment and further development. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;(2):39-48. (In Russ.).
27. Najm A, le Goff B, Venet G, et al. IMSYC immunologic synovitis score: A new score for synovial membrane characterization in inflammatory and non-inflammatory arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):77-81. doi:10.1016/j.jbspin.2018.04.004
28. Олюнин ЮА. Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):548-55.
- [Olyunin YuA. Chronic synovitis in rheumatology. Evaluation of activity and treatment tactics. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(8):548-55. (In Russ.).]
29. Балабанова РМ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Радиосиноэктомия — альтернатива хирургической синоэктомии у ревматологических больных с рецидивирующими артритами. Русский медицинский журнал. 2019;3(4(1)):17-9.
- [Balabanova RM, Olyunin YuA, Lila AM. Radiosynovectomy—an alternative to surgical synovectomy in rheumatological patients with recurrent arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;3(4(1)):17-9. (In Russ.).]
30. Ronca F, Palmieri L, Panucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21.
31. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10; 4:5069. doi: 10.1038/srep05069
32. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
33. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117.
34. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019;12(4):1-12.
- [Sarvilina IV, Galustyan AN, Khadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of the use of SYSADOA preparations containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis for the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2019;12(4):1-12. (In Russ.).]
35. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Шарапова ЕП и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2013;(32):1624-7.
- [Alekseeva LI, Anikin SG, Sharapova EP, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(32):1624-7. (In Russ.).]
36. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Фарматека. 2013;(7):58-62.
- [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Farmateka*. 2013;(7):58-62. (In Russ.).]
37. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018;12(2):44-9.
- [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of the drug Chondroguard® in combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular administration in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):44-9. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49]
38. Раденска-Лоповок СГ. Иммуноморфологическая характеристика синовиальной оболочки при ревматических заболеваниях. Архив патологии. 2016;78(4):64-8.
- [Radenska-Lopovok SG. Immunomorphological characteristics of the synovial membrane in rheumatic diseases. *Arkhiv patologii*. 2016;78(4):64-8. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2021/20.03.2021/25.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005 «Comorbid infections in rheumatic diseases and antirheumatic therapy safety problems».

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Арутюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4374-2798>

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Преимущества лечения остеоартрита комбинированным препаратом замедленного действия

Зонова Е.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск
Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

В обзоре обсуждаются вопросы эффективности комбинированных препаратов хондроитина и глюкозамина (ГЛ) при лечении остеоартрита (ОА). Благодаря высокому уровню безопасности и плейотропным эффектам эти препараты могут применяться у пациентов с ОА (в первую очередь с метаболическим и воспалительным фенотипами), имеющих коморбидную патологию. Описано влияние пероральных форм ГЛ и хондроитина на микробиом кишечника: регулирование состава, метаболической и иммунологической активности кишечной микробиоты. Отмечена взаимосвязь между регулярным приемом препаратов хондроитина и ГЛ и снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риска развития онкологических заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; симптоматические средства замедленного действия в терапии остеоартрита; глюкозамин; хондроитина сульфат.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ. Преимущества лечения остеоартрита комбинированным препаратом замедленного действия. Современная ревматология. 2021;15(2):126–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-126-131

Advantages of osteoarthritis combined treatment with symptomatic slow-acting drugs

Zonova E.V.

Novosibirsk state medical university, Novosibirsk
52, Krasny prospect, Novosibirsk 630091, Russia

The effectiveness of combined drugs, consisting of chondroitin and glucosamine (GA) in the treatment of osteoarthritis (OA) is discussed. Due to their high safety and pleiotropic effects, these drugs can be used in patients with OA (primarily with metabolic and inflammatory phenotypes) and comorbid diseases. The effect of oral chondroitin and GA on the intestinal microbiota is described: regulation of the composition, metabolic and immunological activity of intestinal microbiota. The relationship between the regular administration of chondroitin and GA and decrease in overall mortality and mortality from cardiovascular diseases, as well as the decrease of malignancy development risk is marked.

Keywords: osteoarthritis; treatment; symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis treatment; glucosamine; chondroitin sulfate.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV. Advantages of osteoarthritis combined treatment with symptomatic slow-acting drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):126–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-126-131

В настоящее время алгоритм лечения Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) предлагает раннее назначение симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Препараты глюкозамина (ГЛ) и хондроитина сульфата (ХС) рассматриваются в качестве первой линии медикаментозной терапии при остеоартрите (ОА) [1].

В литературе ведется дискуссия о роли комбинированных препаратов ГЛ и ХС при ОА коленных суставов из-за противоречивых результатов исследований с различным уровнем доказательности. Данные качественных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) указывают на эффективность такой терапии (ответ по критериям OMERACT/OARSI – Outcome Measures

in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials / Osteoarthritis Research Society International) [2–4]. В исследовании С. Zeng и соавт. [5] при использовании фиксированной комбинации ГЛ и ХС выявлены значимо большее уменьшение боли и улучшение функциональной активности по сравнению с монотерапией ГЛ или ХС. В качестве возможного механизма синергии рассматривается усиление антикатаболических и противовоспалительных эффектов в тканях сустава под влиянием комбинированной терапии.

Имеются объективные трудности в оценке доказательств эффективности лекарственных препаратов и методов лечения при различных заболеваниях. Качественные клинические РКИ и наблюдательные исследования дополняют друг друга. Результаты отдельных РКИ сложно оценивать в связи с различиями в протоколах, тогда как наблюдательные исследования помогают уточнить преимущества лечения в реальной клинической практике. Работы, выпол-

ненные на больших популяциях, содержат более достоверные результаты. J. Martel-Pelletier и соавт. [6] провели анализ рентгенологического прогрессирования у 600 больных ОА, принимавших комбинацию ГЛ и ХС в течение 24 мес. Было отмечено статистически значимое снижение степени сужения суставной щели и объема хряща по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ ($p < 0,007$), что свидетельствует о структурно-модифицирующем эффекте такой терапии и ее способности в определенной степени ограничивать прогрессирование ОА.

В сетевом метаанализе 54 исследований ($n = 16\,427$) у лиц с ОА коленных суставов клинически значимое улучшение и хорошая переносимость были достигнуты исключительно при комбинированном лечении ГЛ и ХС [5].

Рассматривая доказательства эффективности терапии ОА, необходимо учитывать качество исследуемого препарата. В настоящее время ХС и ГЛ представлены как в виде лекарственных средств, так и в виде многочисленных пищевых добавок и продуктов для спортивного питания, которые не подвергаются строгому контролю на химическое, фармакодинамическое соответствие, не проводятся клинические исследования их эффективности. В клинических исследованиях изучаются препараты ХС, которые получают из разных биологических источников: ткани крупного рогатого скота, птиц, свиней, морских животных [7, 8]. Но референтный препарат для подтверждения эффективности лекарственного средства является ХС, произведенный из тканей крупного рогатого скота [9]. ESCO обращает внимание на то, что только при использовании качественных фармакологических препаратов с определенным источником получения сырья, без бактериальных и вирусных загрязнений, а также при соблюдении других условий, определяющих стабильность эффекта во времени, можно ожидать благоприятный результат терапии [10].

ГЛ выпускается в виде двух солей — гидрохлорида и сульфата. В клинических исследованиях последних лет оценивалась эффективность двух препаратов ГЛ — глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и глюкозамина сульфата (ГС) [11, 12]. Наиболее цитируемым является исследование MOVES, в котором комбинация ГГ и ХС сравнивалась с цеlexоксиком [12]. В работе A.B.V. Lomonte и соавт. [9] использовалась комбинация ГС и ХС. Несмотря на различия в дизайне, обе формы ГЛ и ХС показали высокую (79%), сопоставимую с таковой цеlexоксиком, частоту ответа по критериям OMERACT—OARSI. В обоих исследованиях установлено уменьшение боли и улучшение функциональной активности по опроснику WOMAC на протяжении 6 мес наблюдения.

Высокая безопасность фиксированной комбинации ГЛ и ХС продемонстрирована в различных популяциях пациентов, страдающих ОА [9, 13–14], что рассматривается ESCO как основание для назначения такой терапии лицам с коморбидностью.

Столь высокий уровень безопасности и плеiotропные эффекты ГЛ и ХС объясняются их химической структурой. ГЛ является аминсахаридом и входит в состав гликозаминогликанов (ГАГ), формирующих матрицу соединительной ткани. ГЛ увеличивает синтез протеогликанов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, коллагеназы, фосфолипазы A2 [15, 16], провоспалительных медиаторов: циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), металлопротеиназы и оксида азота [17].

ХС состоит из повторяющихся цепочек сульфатированных ГАГ, формирующих матрицу соединительной ткани. Основные функции ХС — придание эластичности суставному хрящу, подавление синтеза медиаторов воспаления и катаболических ферментов, стимуляция синтеза ферментов хрящевого матрикса и регуляция апоптоза хондроцитов [7].

Российская ревматологическая школа внесла особый вклад в разработку тактики лечения ОА коленного сустава комбинированным препаратом ГЛ и ХС (Терафлекс) [18]. Показано, что интермиттирующая схема терапии этим препаратом не отличается по эффективности от его постоянного приема, что согласуется с основным принципом использования SYSADOA — безопасный контроль боли и улучшение функций.

Наблюдательное исследование применения Терафлекса в реальной клинической практике более чем у 500 пациентов в различных центрах нашей страны продемонстрировало его высокую эффективность в отношении уменьшения боли и функциональной недостаточности по оценке специалистов и удовлетворенности результатами терапии по оценке пациентов. Большинство этих пациентов имели коморбидные заболевания, что определяет клиническую значимость применения Терафлекса в ранние сроки лечения (3 мес и более) при наличии коморбидности [19].

В многочисленных работах предлагается использовать SYSADOA, содержащие ГЛ и ХС, у больных ОА с множественными сопутствующими заболеваниями [20]. При ОА максимальный риск коморбидности отмечается с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и функциональной недостаточностью сосудов нижних конечностей [21]. Наиболее изучены связи ОА с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также возможности терапии этих состояний, часто встречающихся при ОА и имеющих общие черты патогенеза [22].

Среди выделенных клинических и патогенетических субтипов ОА наиболее обоснованным является метаболический фенотип. Некоторые авторы считают метаболический ОА пятым компонентом метаболического синдрома (МС) [23], отмечая исключительное значение и взаимосвязь механизмов формирования этих заболеваний. Понимание роли МС в прогрессировании ОА открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению таких пациентов посредством изменения образа жизни [24].

Первая линия терапии ОА включает немедикаментозные методы. Общеизвестно, что модификация рациона питания может замедлить прогрессирование МС и ОА [25]. Однако изменение образа жизни пациента с метаболическими нарушениями сопряжено с определенными трудностями, поскольку у таких больных формируется «порочный» круг: влияние избыточной массы тела как на грузочного фактора — поддержание жировой тканию провоспалительного механизма прогрессирования ОА — формирование саркопении и дисбиоза, индуцированных ожирением, — стойкое снижение физической активности [22]. В связи с этим необходима оценка реальных возможностей эффективного воздействия на составляющие МС и ОА. Анализ отдельных компонентов МС выявляет большое разнообразие общих путей патогенеза коморбидных состояний.

В качестве возможного механизма, объясняющего связь ОА и артериальной гипертензии (АГ), рассматривается субхондральная ишемия [23]. Дислипидемия ассоциируется с тяжестью ОА, а липидные отложения в тканях сустава и эктопические образования, выявляемые при гистологических исследованиях, определяют изменение метаболизма хондроцитов с соответствующими функциональными нарушениями [26]. Ожирение и СД 2-го типа нарушают гомеостаз суставов вследствие метавоспаления с участием адипокинов и продуктов гликирования [27].

Применение ГАГ рассматривается в качестве лечебной стратегии при метаболическом варианте ОА с учетом их влияния на антиоксидантный статус при дислипидемии и на окислительный стресс за счет ингибирования активности липазы и контролирования всасывания пищевого жира в кишечнике [28]. ХС предотвращает повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи в результате минимизации переваривания углеводов в желудочно-кишечном тракте [29].

Противовоспалительные эффекты ГЛ и ХС могут быть использованы при лечении таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания, СД 2-го типа.

Было изучено распределение ГЛ в организме пациентов с ОА. Наблюдалось отложение ГЛ, меченного технецием-99m, вдоль суставной поверхности пораженных суставов. При прогрессирующем, неблагоприятном течении ОА выявлялась корреляция между степенью поглощения технеция-99m синовиальной оболочкой и тяжестью заболевания [30]. Это может свидетельствовать о возможности более широкого применения ГЛ у пациентов с различным течением и прогнозом ОА.

Один из предполагаемых механизмов метаболического, противоопухолевого действия ГЛ заключается в образовании дезоксиглюкозы как конкурентного ингибитора гликолиза. Поскольку опухоли активно потребляют глюкозу, дезоксиглюкоза используется в качестве противоопухолевого агента, снижающего метаболизм глюкозы и подавляющего онкогенез. Такие метаболические изменения, происходящие под влиянием ГЛ, могут оказывать положительное влияние и при других воспалительных состояниях и сердечно-сосудистых заболеваниях [30].

Как показало исследование когорты из 26 253 пациентов, снижение сердечно-сосудистого риска ассоциируется с нормализацией уровня СРБ в сыворотке крови, наиболее выраженной в первые годы терапии ГЛ и ХС, что связано с их влиянием на уровни провоспалительных медиаторов. Этот эффект сохраняется на протяжении нескольких лет при использовании только комбинированной фиксированной формы препарата, но не монопрепарата ГЛ [31].

Пероральные формы ГЛ и ХС характеризуются ограниченным всасыванием, поэтому отдельный интерес представляет их влияние на микробиом кишечника [32]. В систематическом обзоре A. Shmagel и соавт. [33] обобщены данные о влиянии ГЛ и ХС на микробный состав кишечника. ХС способствует увеличению численности бактерий рода *Bacteroides acidifaciens* и уменьшению количества провоспалительных протеобактерий, при этом провоспалительная эффективность ХС при пероральном приеме зависит от особенностей микробиома пациента [34].

Пероральный прием ГС также оказывает модулирующее действие у пациентов с ОА, регулируя состав, метаболическую и иммунологическую активность микробиоты кишечника [35]. ГЛ и ХС являются компонентами кишечного муцина, действуя как защитный барьер между кишечной флорой и стенкой кишечника, потенциально влияя на его проницаемость и иммунологические механизмы [36, 37].

Углубленное понимание биологических эффектов ГЛ и ХС в отношении формирования микробиома кишечника позволяет по-новому взглянуть на их роль в терапии ОА. Это дало основания ESCO рассматривать влияние ХС и ГЛ на микробиом как еще один важный аспект их противовоспалительного действия при этом заболевании [38].

В двух недавно проведенных когортных исследованиях обнаружено новое положительное свойство ГЛ и ХС — влияние на показатели долгосрочной смертности [39, 40]. Десятилетнее наблюдение VITAL, включавшее 77 000 лиц, принимавших ГЛ и ХС, продемонстрировало снижение у них риска рака легких и колоректального рака [41].

Исследование NHANES подтверждает сильную связь между регулярным приемом ГЛ, ХС и снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем благоприятная тенденция сохранялась после стандартизации по таким факторам риска, как пол, возраст, курение, физическая активность и др. Снижение риска общей смертности на 27% и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на 58% отмечено при длительной терапии фиксированной комбинацией ГАГ [42].

Интересны лекарственные взаимодействия между ХС/ГЛ и другими препаратами, используемыми в терапии ОА и коморбидных состояний в реальной клинической практике. Комбинация ГЛ и ХС увеличивала эффективность эторикоксиба у больных ОА при их совместном применении по сравнению с монотерапией эторикоксибом 90 мг/сут. В это исследование были включены пациенты с тяжелым и среднетяжелым прогрессирующим течением ОА [43]. Результаты подобных исследований послужили основанием для создания комбинированного препарата ГЛ и ХС с ибупрофеном (Терафлекс Адванс).

Пациенты предпочитают препараты, обладающие минимальными побочными эффектами [44], что определяет использование ХС и ГЛ в качестве лекарственных средств первой линии для длительного лечения ОА при наличии коморбидных заболеваний. Применение неадекватных доз препаратов и лекарственных средств с неуточненным составом может привести к недостаточной эффективности, плохой приверженности терапии и неудовлетворенности пациента лечением [19, 45]. Терафлекс содержит рекомендованные ESCO дозы ГЛ и ХС — 1500 и 1200 мг/сут соответственно.

В разных исследованиях проводилась сравнительная оценка неблагоприятных эффектов и экономической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и SYSADOA. Средняя стоимость препаратов рассчитывалась для разной продолжительности лечения в течение 1 года. Комбинацию ХС и ГЛ рекомендовано использовать последовательно не менее 6 мес. Трехлетняя экономия при терапии SYSADOA по сравнению с НПВП с учетом возможных желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений составила 21,8 млн евро [45].

Лечение ОА — трудная задача. Причины неудач терапии определяются сложностью патогенеза этого заболевания, наличием сопутствующей патологии, несоблюдением врачебных рекомендаций. Задача терапии SYSADOA — улучшение самочувствия пациента наиболее безопасным способом. Перед назначением такой терапии необходимо оценить резервы организма, наличие показаний к хирургическим вмешательствам, чтобы добиться наибольшего

эффекта от использования препаратов замедленного действия. Тактика лечения должна основываться на раннем назначении SYSADOA, а выбираемые препараты иметь высокое качество.

Таким образом, Терафлекс — важный компонент терапии ОА у пациентов с коморбидностью, что обусловлено его плейотропными эффектами, фиксированной комбинацией ГЛ и ХС и высокой безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Brandão GC, Korukian M, Brandão DC, Mainine S, Souza Junior AP. Association of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate for patients with osteoarthritis of the knee. *Rev Bras Med*. 2009;66(11):405-8.
3. Lomonte ABV, Mendonca JA, de Castro BG, Castro ML. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate efficacy and safety of combined glucosamine sulfate and chondroitin sulfate capsules for treating knee osteoarthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Dec 5;58(1):41. doi: 10.1186/s42358-018-0041-9.
4. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Баба́ева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(4):143-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147
5. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015 Nov 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827.
6. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. Epub 2013 Dec 13.
7. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Dec;2(6):335-48. doi: 10.1177/1759720X10383076.
8. Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013;7:1-12. doi: 10.2174/1874312901307010001. Epub 2013 Feb 8.
9. Lomonte ABV, Gimenez E, Carlos da Silva A, et al. Treatment of knee osteoarthritis with a new formulation of a fixed-dose combination of glucosamine sulfate and bovine chondroitin: a multicenter, randomized, single-blind, non-inferiority clinical trial. *Adv Rheumatol*. 2021 Jan 19; 61(1):7. doi: 10.1186/s42358-021-00165-9.
10. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59-66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9.
11. Roman-Blas JA, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O, et al; CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):77-85. doi: 10.1002/art.39819.
12. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
13. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3183-91. doi: 10.1002/art.23973.
14. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1459-64. doi: 10.1136/ard.2009.120469. Epub 2010 Jun 4.
15. Towheed TE, Anastassiades T. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update. *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1787-90.
16. Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 May;8(3):207-12. doi: 10.1053/joca.1999.0291.
17. Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. The glucosamine controversy: a pharmacokinetic issue. *J Pharm Pharm Sci*. 2011;14(2):264-73. doi: 10.18433/j3xg6f.
18. Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ, Ша́рпова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;(3):68-72. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints with the combined drug «Teraflex». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;(3):68-72. (In Russ.)].

19. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА и др. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2020; 14(3):71-8.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA, et al. The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):71-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78
20. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis- current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):64-72. Epub 2019 Oct 15.
21. Lentz TA, Hellkamp AS, Bhavsar NA, et al. Assessment of Common Comorbidity Phenotypes Among Older Adults With Knee Osteoarthritis to Inform Integrated Care Models. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. XXX 2020;nn(n):1-12 n. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.011
22. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6): 725-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
23. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729-37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135.
24. Zonova EV, Lykov A, Trifonova EP, Sazonova OV. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. *Integr Mol Med*. 2017; 3(3):649-653.
25. Farnaghi S, Prasadani I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*. 2017 Jan; 31(1):356-67. doi: 10.1096/fj.201600600R. Epub 2016 Oct 13.
26. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2011 Apr;50(2):133-40. doi: 10.1016/j.plipres.2010.11.001. Epub 2010 Nov 27.
27. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2): 214-22. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.
28. Li W, Kobayashi T, Moroi S, et al. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate *Raja pulchra*. *Carbohydr Polym*. 2019 Jun 15;214:303-10. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.03.025. Epub 2019 Mar 12.
29. Pal D, Saha S. Chondroitin: a natural biomarker with immense biomedical applications. *RSC Adv*. 2019;9:28061-77.
30. Angelides S, Manolios N. Correspondence on 'Glucosamine and O-GlcNAcylation: a novel immunometabolic therapeutic target for OA and chronic, low-grade systemic inflammation?'. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 27;annrheumdis-2020-219694. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219694. Online ahead of print.
31. Kantor ED, O'Connell K, Du M, et al. Glucosamine and Chondroitin Use in Relation to C-Reactive Protein Concentration: Results by Supplement Form, Formulation, and Dose. *J Altern Complement Med*. 2021 Feb;27(2):150-9. doi: 10.1089/acm.2020.0283. Epub 2020 Dec 7.
32. Hao X, Shang X, Liu J, et al. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? *Arthritis Ther*. 2021 Jan 27;23(1):42. doi: 10.1186/s13075-021-02427-9.
33. Shmagel A, Demmer R, Knights D, et al. The Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*. 2019 Jan 30;11(2):294. doi: 10.3390/nu11020294.
34. Liu F, Zhang N, Li Z, et al. Chondroitin sulfate disaccharides modified the structure and function of the murine gut microbiome under healthy and stressed conditions. *Sci Rep*. 2017 Jul 28;7(1):6783. doi: 10.1038/s41598-017-05860-6.
35. Coulson S, Butt H, Vecchio P, et al. Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. *Inflammopharmacology*. 2013 Feb; 21(1):79-90. doi: 10.1007/s10787-012-0146-4. Epub 2012 Jul 22.
36. Lee HS, Han SY, Ryu KY, Kim DH. The degradation of glycosaminoglycans by intestinal microflora deteriorates colitis in mice. *Inflammation*. 2009 Feb;32(1):27-36. doi: 10.1007/s10753-008-9099-6.
37. Sicard JF, Vogeleer P, Le Bihan G, et al. N-Acetyl-glucosamine influences the biofilm formation of *Escherichia coli*. *Gut Pathog*. 2018 Jun 22;10:26. doi: 10.1186/s13099-018-0252-y. eCollection 2018.
38. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946. Epub 2019 Aug 19.
39. Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 May 14;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628.
40. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012 Aug; 27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6. Epub 2012 Jul 25.
41. Satia JA, Littman A, Slatore CG, et al. Associations of herbal and specialty supplements with lung and colorectal cancer risk in the VITamins and Lifestyle study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5): 1419-28. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0038.
42. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med*. Nov-Dec 2020;33(6):842-7. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.
43. Reddy SVLN, Vantaku KS, Sowmya K, et al. Prospective study on assessment of efficacy of etoricoxib versus etoricoxib with combination of glucosamine and chondroitin in primary osteoarthritis of knee. *IP Int J Orthop Rheumatol*. 2020;6(1):18-22.
44. Al-Omari B, McMeekin P, Bate A. Systematic Review of Studies Using Conjoint Analysis Techniques to Investigate Patients' Preferences Regarding Osteoarthritis Treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Feb 3;15:197-211. doi: 10.2147/PPA.S287322. eCollection 2021.
45. Rubio-Terres C, Pineda MB, Herrero M, et al. Analysis of the Health and Budgetary Impact of Chondroitin Sulfate Prescription in the Treatment of Knee Osteoarthritis Compared to NSAIDs and COXIBs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020 Sep 14;12: 505-514. doi: 10.2147/CEOR.S265994. eCollection 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2021/22.02.2021/27.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Bayer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>