

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(3)

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(3):1–116

Подписано в печать 11.06.2021

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

Эрдес Ш.Ф., Коротаяева Т.В.

Прогрессирование аксиального спондилоартрита	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крылов М.Ю., Грднева Г.И., Муравьев Ю.В.

Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом	15
--	----

Четина Е.В., Сатыбалдыев А.М., Маркова Г.А., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В.

Ассоциация между низким исходным уровнем экспрессии генов энергетического метаболизма в крови и развитием клинической ремиссии в ответ на терапию тофацитинибом у больных ревматоидным артритом	20
---	----

Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Торгашина А.В., Сокол Е.В.,

Хван Ю.И., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н., Некрасова Т.П.

Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами	27
--	----

Логинова Е.Ю., Коротаяева Т.В., Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Глухова С.И.,

Василенко Е.А., Василенко А.А., Кузнецова Н.А., Патрикеева И.М., Насонов Е.Л.

Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом	35
---	----

Теплякова О.В., Морозова А.А., Попов А.А.

Сексуальная дисфункция у женщин с ревматическими заболеваниями	43
--	----

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Черкасова М.В., Асеева Е.А.,

Решетняк Т.М., Попкова Т.В., Кошелева Н.М.

Безопасность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой	50
---	----

Балабанова Р.М., Ильиных Е.В., Подряднова М.В.,

Глухова С.И., Урумова М.М.

Значение бессимптомной гиперурикемии при анкилозирующем спондилите	57
--	----

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

Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой	62
---	----

Паникар В.И., Коршун Е.И., Аникин С.Г., Бочко О.В.,

Воронина Е.А., Силютин М.В., Кравченко Е.С.

Персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с остеоартритом	69
--	----

Егорова О.Н., Белов Б.С., Сажина Е.Г.

Коморбидность у больных лобулярным панникулитом-липодерматосклерозом	75
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Елисеев М.С., Желябина О.В., Новикова А.М., Чикина М.Н., Курбанмагомедов М.К.,

Урумова М.М., Николаева Е.В., Салугина С.О., Федоров Е.С., Насонов Е.Л., Лиля А.М.

Применение ингибитора интерлейкина 1 у пациентки с атипичным течением периодической болезни	81
---	----

Марусенко И.М., Сакович О.Н.

Эффективность ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики	86
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Каратеев А.Е.

Первое назначение лекарственной терапии на амбулаторном приеме: принципиальный подход	91
---	----

ОБЗОРЫ

Асеева Е.А., Никишина Н.Ю., Меснянкина А.А., Соловьев С.К.,

Исаева Б.Ш., Койлубаева Г.М., Лиля А.М.

Индекс прогнозирования неблагоприятных исходов системной красной волчанки	98
---	----

Зимницкая О.В., Петрова М.М., Шестерня П.А.

Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом	103
---	-----

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Лиля А.М., Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Наумов А.В., Алексеева Л.И., Котовская Ю.В.,

Путилина М.В., Кукушкин М.Л., Кочиш А.Ю., Таскина Е.А., Абузарова Г.Р.

Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция)	111
---	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Erdes Sh.F., Korotaeva T.V.

Progression of axial spondyloarthritis	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Krylov M.Yu., Gridneva G.I., Muravyev Yu.V.

Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis	15
--	----

Chetina E.V., Satybaldyev A.M., Markova G.A., Samarkina E.Yu., Cherkasova M.V.

Association between a low baseline level of gene expression of energy metabolism in the blood and the development of clinical remission in response to tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis	20
--	----

Chalcev B.D., Vasiliev V.I., Palshina S.G., Torgashina A.V., Sokol E.V.,

Khvan J.I., Rodionova E.B., Safonova T.N., Nekrasova T.P.

Autoimmune liver damage in patients with primary Sjogren's syndrome associated with anticentromeric antibodies	27
--	----

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Glukhova S.I.,

Vasilenko E.A., Vasilenko A.A., Kuznetsova N.A., Patrikeyeva I.M., Nasonov E.L.

Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis	35
---	----

Teplyakova O.V., Morozova A.A., Popov A.A.

Sexual dysfunction in women with rheumatic diseases	43
---	----

Tarasova G.M., Belov B.S., Cherkasova M.V., Aseeva E.A., Reshetnyak T.M.,

Popkova T.V., Kosheleva N.M.

Safety and efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus	50
--	----

Balabanova R.M., Ilyinykh E.V., Podryadnova M.V.,

Glukhova S.I., Urumova M.M.

Significance of asymptomatic hyperuricemia in ankylosing spondylitis	57
--	----

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

Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout	62
--	----

Panikar V.I., Korshun E.I., Anikin S.G., Bochko O.V.,

Voronina E.A., Silyutina M.V., Kravchenko E.S.

Personalized rehabilitation program for older patients with osteoarthritis	69
--	----

Egorova O.N., Belov B.S., Sazhina E.G.

Comorbidity in patients with lobular panniculitis-lipodermatosclerosis	75
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Novikova A.M., Chikina M.N., Kurbanmagomedov M.K.,

Urumova M.M., Nikolaeva E.V., Salugina S.O., Fedorov E.S., Nasonov E.L., Lila A.M.

The use of an interleukin 1 inhibitor in a patient with atypical course of periodic fever	81
---	----

Marusenko I.M., Sakovich O.N.

The efficacy of the interleukin 17 inhibitor ixekizumab in psoriatic arthritis: data from real clinical practice	86
--	----

PHYSICIAN'S PRACTICAL GUIDE

Karateev A.E.

Initial drug prescription in outpatient department: principal approach	91
--	----

REVIEWS

Aseeva E.A., Nikishina N.Yu., Mesnyankina A.A.,

Solovyev S.K., Isaeva B.Sh., Koilubaeva G.M., Lila A.M.

Forecasting index of unfavorable outcomes of systemic lupus erythematosus	98
---	----

Zimnitskaya O.V., Petrova M.M., Shesternya P.A.

Analysis of safety of bioactive concentrate of small sea fish therapy in comorbid patients with osteoarthritis	103
--	-----

EXPERT CONSENSUS

Lila A.M., Tkacheva O.N., Yakhno N.N., Naumov A.V., Alekseeva L.I., Kotovskaya Yu.V.,

Putilina M.V., Kukushkin M.L., Kochish A.Yu., Taskina E.A., Abuzarova G.R.

Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution)	111
---	-----

Прогрессирование аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф., Коротаева Т.В.

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

Разнообразие поражения костной ткани при аксиальном спондилоартрите вызывает большой интерес. На фоне конкурирующих между собой воспаления и механических воздействий на конкретном участке кости одновременно может происходить как прирост ткани, так и ее потеря. Причем, если потерю костной массы позвонков, пожалуй, легко объяснить хроническим системным воспалением, то ее новообразование, наблюдаемое при аксиальном спондилоартрите, остается загадкой. Неясно, является ли оно следствием усиления процессов восстановления после повреждения, адаптации к измененной механической нагрузке, реакции на активацию участвующих в воспалении клеток или продуцируемых ими цитокинов либо изменения в сигнальных путях Wnt (как пример), а также действуют ли эти факторы по отдельности или совокупно?

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; биомаркеры; прогрессирование; новообразование костной ткани.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Коротаева ТВ. Прогрессирование аксиального спондилоартрита. Современная ревматология. 2021;15(3): 7–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-7-14

Progression of axial spondyloarthritis

Erdes Sh.F., Korotaeva T.V.

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

The spectrum of bone lesions in axial spondyloarthritis is of great interest. With inflammation and mechanical influence concurrence in the background, both tissue gain and tissue loss in a particular bone area can occur simultaneously. Moreover, if vertebral bone mass loss, perhaps, can be easily explained by chronic systemic inflammation, the reason of its gain, observed in axial spondyloarthritis remains a mystery. It is unclear whether it is a consequence of enhanced recovery processes after injury, adaptation to altered mechanical stress, response to inflammatory cells activation or cytokines, produced by them, or changes in Wnt signaling pathways (for example). Whether these factors act individually or collectively is also unclear.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; biomarkers; progression; bone formation, bone gain.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Korotaeva TV. Progression of axial spondyloarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):7–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-7-14

Термин «аксиальный спондилоартрит» (аксСпА) объединяет нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС), который в последнее время все чаще называют рентгенологическим аксСпА. Основным отличием данных фенотипов аксСпА является наличие или отсутствие рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах или позвоночнике. Разнообразие поражения костной ткани при аксСпА характеризуется конкурирующими между собой процессами, которые одновременно протекают на одном участке кости либо с потерей или увеличением ее массы, либо с активацией метаболизма [1]. При этом, если потеря костной массы позвонков может быть объяснена хроническим системным воспалением, то причина патологического костеобразования вызывает вопросы: является ли оно следствием чрезмерного восстановления после повреждения, адаптации к измененной механической нагрузке, реакции на активацию участвующих в воспалении клеток или продуцируемых ими цитокинов, изменения внутриклеточных сигнальных путей, а также действуют ли эти факторы по отдельности или совместно?

В настоящее время считается, что прогрессирование аксСпА связано в первую очередь с новообразованием костной ткани (НОКТ), проявляющимся ростом энтезофитов, синдесмофитов и/или анкилозированием суставов.

Клинические особенности и инструментальные признаки прогрессирования аксСпА

Клинические признаки

Развитие костной пролиферации в аксиальном скелете клинически проявляется нарастающим ограничением подвижности позвоночника. Чтобы данный признак выявить и объективизировать, используют специальные индексы — Батский функциональный индекс АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) или Батский метрولوجический индекс АС (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) [2]. Кроме того, дополнительно могут применяться тесты Кушелевского, Отга, Томайера и т. п., хотя они и не относятся к рекомендуемым ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) методам физикально-

го обследования пациентов. По мере роста синдесмофитов или анкилозирования суставов позвоночника ограничение подвижности постепенно увеличивается. В тяжелых случаях, на поздних стадиях АС, формируется тотальный анкилоз позвоночника, рентгенологически имеющий вид «бамбуковой палки», что приводит к полной неподвижности данного отдела аксиального скелета [3].

Инструментальные признаки

Среди инструментальных методов, позволяющих наблюдать за прогрессированием аксСПА, основное место занимает рентгенография. Для оценки структурного повреждения был разработан ряд балльных систем, среди которых наиболее часто используется модифицированный стоковский счет позвоночника при АС (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, mSASSS) [4], предназначенный для анализа изменения в передних отделах шейных (C₁–T₁) и поясничных (T₁₁–S₁) позвонков. Основной недостаток этого метода — отсутствие оценки грудного отдела позвоночника, в котором процессы синдесмофитообразования нередко развиваются в первую очередь. Увеличение mSASSS на 2 единицы за 2 года указывает на прогрессирование заболевания и появление синдесмофитов [5]; за это время они впервые возникают практически у 30% больных АС, и примерно в таком же числе случаев отмечается рост уже имеющихся синдесмофитов.

На ранних стадиях заболевания прогрессирование оценивается по динамике рентгенологической стадии сакроилиита (СИ), так как в этой фазе болезни еще нет синдесмофитов и других костно-пролиферативных поражений позвонков, которые можно было бы анализировать с помощью mSASSS. Для определения рентгенологических стадий поражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) применяют классификацию Kellgren–Lowrence [6], созданную более полувека назад. Однако из-за малоинформативного описания стадий СИ в этой классификации их часто неправильно интерпретируют [7, 8]. Чтобы устранить этот недостаток, недавно были опубликованы расширенные пояснения к классификации Kellgren–Lowrence, упрощающие диагностику СИ при аксСПА [9]. В последние годы для анализа динамики рентгенологических изменений в КПС были предложены методы определения суммарного счета СИ [10] и скорости его рентгенологического прогрессирования [11]. Использование данных методик показало, что прогрессирование СИ в течение 2 лет отмечается практически у 40% больных ранним аксСПА.

Основным ограничением традиционной рентгенографии при визуализации синдесмофитов является то, что с ее помощью нельзя оценить их объем, что необходимо для более точного измерения. Хотя синдесмофиты разных размеров могут быть оценены на обычных рентгенограммах, их минимальные параметры, доступные обнаружению, неизвестны. Также не разработаны критерии минимальной высоты, необходимой для отнесения полученной рентгенологической проекции к синдесмофиту. Кроме того, их выявление на уровне поясничного отдела позвоночника часто затруднено из-за скопления кишечных газов [12].

Для преодоления этого недостатка при мониторинге пациентов с аксСПА все активнее внедряется компьютерная томография (КТ), которая позволяет не только визуализировать синдесмофиты, но и точно измерять их размеры в

трехмерном пространстве и получать точную количественную характеристику для последующего анализа с помощью системы автоматической оценки томограмм [12]. В скором времени, по-видимому, появятся исследования, в которых будет определена скорость роста синдесмофитов как в длину, так и в объеме у пациентов с различными факторами риска прогрессирования заболевания. Уже сейчас по данным КТ в динамике показано, что не все синдесмофиты при АС растут одновременно и непрерывно, причем темпы роста в течение 24 мес различаются как у синдесмофитов в одних и тех же межпозвоночных дисковых пространствах, так и у синдесмофитов у одного и того же пациента [13].

Еще один метод, который в последнее время внедряется в клиническую практику, — спектральная (двухэнергетическая) КТ, позволяющая измерять относительную концентрацию воды и кальция в костной ткани. Посредством последовательных сканирований с высокой и низкой энергией (140 и 80 кВ) с использованием одной рентгеновской трубки, высокоэффективного детектора и мощной постобработки изображений этот метод позволяет не только выявлять эрозии костей и склероз, но и количественно измерять отек костного мозга не хуже, чем магнито-резонансная томография (МРТ) [14, 15], поэтому может применяться у пациентов, которым МРТ противопоказана [16].

В последнее время при аксСПА активно изучаются возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Так, показано, что у пациентов со СПА аномальное поглощение ¹⁸F-NaF (натриевая соль радиоактивного изотопа фтора с атомным номером 9 и массовым числом 18) в КПС при ПЭТ выявляется чаще (87,0%), чем воспалительный (43,5%) и хронический (65,2%) СИ при МРТ. Причем оценка активности СИ с помощью ПЭТ хорошо коррелирует с воспалением в КПС, определяемым при МРТ, но не обнаруживает связи со структурными поражениями сустава [17].

В настоящее время МРТ становится одним из основных визуализационных методов, который наряду со стандартной рентгенографией широко используется для диагностики и мониторинга аксСПА. Данные МРТ составляют основу классификационных критериев ASAS [18] и отечественной версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС [19].

Ранее было показано, что синдесмофиты — важнейший маркер прогрессирования АС — развиваются в позвонках на месте предшествующего остеита, диагностированного с помощью МРТ [20]. Однако в дальнейшем было установлено, что они также часто встречаются в местах, где ранее воспаление не визуализировалось [21]. Исходя из этого, можно предположить, что если бы МРТ выполняли чаще, то на этих участках, возможно, выявлялись бы признаки остеита, либо процессы воспаления и костеобразования у части больных протекают независимо друг от друга. Кроме того, гиперпролиферация кости, вероятно, является частью защитного механизма, направленного на стабилизацию сустава [22]. Полагают, что процесс остеопролиферации может запускаться несколькими молекулами, такими как костные морфогенетические протеины, белками сигнального пути Wnt и факторами роста фибробластов, а тормозиться склеротином, DKK1 (Dickkopf-related protein 1) и Noggin [23].

Позже было показано, что со временем остеит, выявляемый при МРТ, сменяется жировой метаплазией костной

ткани, на месте которой в последующем развивается НОКТ [24]. Однако не все МР-воспалительные поражения костной ткани прогрессируют до образования синдесмофитов или анкилоза. Вероятность НОКТ увеличивается при наличии склероза или эрозий с остаточными признаками воспаления [25].

Следует отметить, что МРТ не всегда показывает имеющееся воспаление, например в КПС. Так, при сравнении результатов пункционной биопсии (ПБ) и МРТ КПС у пациентов с ранним АС оказалось, что активный СИ выявлялся в 78 и 30% случаев соответственно. При этом все случаи МРТ-активного СИ были подтверждены ПБ, а при МРТ-негативном СИ в 70% биоптатов определялось острое воспаление в КПС. Интересно, что при динамическом наблюдении в течение 5–10 лет обнаружено прогрессирование СИ почти у 90% больных с МР-активным СИ и у 53% пациентов, у которых воспаление было диагностировано на основании ПБ [26]. Необходимо подчеркнуть, что воспалительные изменения в биоптатах КПС характеризуются воспалением костного мозга, образованием паннуса, разрушением субхондральной костной пластинки, дегенерацией/эрозиями хряща, синовитом и энтезитом [27] в разных сочетаниях в зависимости от стадии СИ. Полученные морфологические данные позволили предположить, что СИ начинается с воспаления костного мозга, за которым следуют образование паннуса, разрушение субхондральной костной пластинки и дегенерация/эрозия хряща, в результате чего возникает фиброз, склерозирование и анкилоз КПС [28]. Вместе с тем синовит и энтезит — не самые ранние изменения при СИ. В начальной стадии анкилоза преобладают хрящевые сращения, которые формируются при разрушении соседних тканей сустава вследствие остеоита и разрастающегося паннуса. В дальнейшем как исходная, так и репаративная хрящевая ткань замещается костью. При этом в воспаленных участках КПС обнаруживается большое количество CD20+ В-клеточных инфильтратов, которые одновременно определяются и в фиброзной ткани, напоминающей паннус, что указывает на участие В-клеток в воспалении при аксСпА [29].

Таким образом, изучение механизмов прогрессирования аксСпА и факторов, влияющих на его скорость, остается актуальной задачей. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что более высокая активность заболевания связана с большим структурным повреждением позвоночника [30]. Хорошо известно, что клиническими предикторами более быстрого прогрессирования являются мужской пол, высокий уровень СРБ в сыворотке крови и уже имеющиеся синдесмофиты [31], а также ожирение [32]. Сопутствующее воспаление позвонков и поствоспалительные изменения, выявляемые при МРТ, в определенных ситуациях могут рассматриваться в качестве предикторов роста синдесмофитов, но в большинстве случаев не имеют МРТ-предшественников. Не последнюю роль в сдерживании прогрессирования играют лечебные мероприятия.

Влияние терапии аксСпА на НОКТ

A. Wanders и соавт. [33] впервые установили, что постоянный прием цефекоксиба в течение 2 лет замедляет прогрессирование АС. Последующий апостериорный (post hoc) анализ показал, что этот эффект более выражен у пациентов с повышенным уровнем острофазовых маркеров воспаления или высокой/очень высокой активностью заболевания

по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [34]. В дальнейшем при оценке эффективности диклофенака в течение 2 лет торможение прогрессирования АС подтвердить не удалось [35]. Тогда как в другом двухлетнем наблюдательном исследовании было показано, что у больных АС, имеющих высокий индекс приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), отмечается снижение структурных повреждений позвоночника по сравнению с пациентами, у которых этот индекс был низким. Такой защитный эффект наблюдался почти исключительно у больных, исходно имевших синдесмофиты и повышенный уровень СРБ [36]. Недавно на основании результатов собственных работ нами было высказано предположение, что у пациентов с ранним аксСпА непрерывное применение НПВП может уменьшать рентгенологическое прогрессирование не только в позвоночнике, но и в КПС [37].

Другая группа лекарственных средств, оказывающих влияние на прогрессирование аксСпА, — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Первые исследования ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) проводились путем сравнения данных краткосрочных клинических испытаний с результатами изучения исторических когорт пациентов с АС, которые не получали иФНО α . Продолжительность этих исследований была недостаточной, чтобы доказать протективное действие ГИБП на рентгенологическое прогрессирование [38]. В дальнейшем при использовании современных методов оценки было продемонстрировано значительное снижение структурного прогрессирования заболевания при раннем и непрерывном использовании иФНО α , особенно если длительность лечения превышала 4 года [39, 40]. При последующем анализе также было показано, что применение иФНО α в течение 4–8 лет значительно замедляет прогрессирование АС [41]. Позже утверждение, что длительная терапия иФНО α тормозит патологическую пролиферацию костной ткани при аксСпА, нашло подтверждение в многочисленных исследованиях [42–45]. Кроме того, при оценке влияния инфликсимаба на состояние костной ткани было обнаружено [46] значительное улучшение ее метаболизма, что согласуется с ранее полученными и современными данными о положительном действии иФНО α на минеральную плотность костной ткани [47, 48].

Роль биомаркеров воспаления и метаболизма костной ткани в НОКТ при аксСпА

Генетическая гетерогенность аксСпА и НОКТ

Генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к СпА, что подтверждено в исследованиях общегеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Одним из основных генетических факторов АС является HLA-B27, который обнаруживается примерно у 90% пациентов. Однако вклад HLA-B27 в наследование данного заболевания составляет примерно 20%, еще 7,4% приходится на 113 идентифицированных к настоящему времени однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), ассоциированных с АС [49]. Следует отметить, что на модели коллаген-индуцированного артрита (collagen antibody-induced arthritis, CAIA), прямого влияния HLA-B27 на хондрогенез или остеогенез не получено, т. е. его прямая роль в патологическом костеобразовании при аксСпА маловероятна [50].

GWAS позволили выявить общие гены, в том числе рецептора интерлейкина (ИЛ) 23, IL12B, STAT3 и CARD9, которые связаны не только со СПА, но и с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника [51, 52]. Вместе с тем ERAP1 и ERAP2 (аминопептидаза эндоплазматического ретикулула) являются эндогенными пептидами для HLA-опосредованной презентации в иммунной системе. SNPs этих генов сильно ассоциированы с АС [53]. Однако эти генетические детерминанты в первую очередь связаны с воспалением и прямо не влияют на костеобразование при данном заболевании.

Маркеры костного обмена и НОКТ при аксСпА

Формирование новой костной ткани — это хрупкий баланс между активацией и торможением сигнального пути Wnt, связанный с sFRP1 (secreted frizzled related protein), DKK1, склеростином и участием таких факторов, как BMP (Bone morphogenetic proteins) и др. [54]. Что касается DKK1, то при АС проводилось измерение его общего либо функционального уровня [55, 56]. Результаты исследований выявили нарушение функции DKK1 при данном заболевании [57]. Также было показано, что уровень DKK1 положительно коррелирует с маркерами системного воспаления (СОЭ и СРБ) и уровнем склеростина [58]. Кроме того, высокие уровни DKK1 независимо ассоциировались с отсутствием синдесмофитов и, как правило, с низким mSASSS. Так, по данным E. Klingberg и соавт. [56], больные АС с mSASSS равным 0 имели более высокий уровень DKK1 по сравнению с теми, у кого mSASSS был >20. В свою очередь, в когорте GESPIC высокий уровень DKK1 предсказывал отсутствие образования синдесмофитов [55]. Все эти данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь Wnt может поддерживать образование синдесмофитов при АС. Однако на мышинной модели АС склеростин (эндогенный ингибитор канонического сигнального пути Wnt/ β -катенин) не смог предотвратить развитие периферических или аксиальных проявлений заболевания, а также повлиять на степень его тяжести и плотность костной ткани [59]. В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие подтвердить роль сигнальных молекул семейства Wnt в патогенезе НОКТ у пациентов со СПА. Таким образом, хотя уровень склеростина был предложен в качестве биомаркера прогрессирования СПА, в этой области остается много белых пятен, в частности, нарушения секреции склеростина и DKK1 могут являться следствием, а не причиной изменения костной ткани при данном заболевании. По-видимому, зависимость от интенсивности воспаления экспрессия остеоиндуктивных белков Wnt является ключевым звеном между воспалением и эктопическим образованием новой кости при АС. Активация канонического пути Wnt/ β -катенина и неканонического пути Wnt/PCSK необходима для индуцированного воспалением образования новой кости как в эксперименте на мышинных моделях, так и в тканях больных [60]. Экспериментально показано, что конституционально низкая экспрессия ФНО α , а не кратковременное повышение или его высокий уровень, индуцирует стойкую экспрессию Wnt через пути NF- κ B и JNK (c-Jun N-terminal kinases) с последующим образованием новой кости. Сигнальный путь JNK регулирует широкий спектр клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание, апоптоз и воспаление. С дисрегуляцией этого пути связано

развитие не только онкологических заболеваний, но и многих иммунных нарушений [61].

Несколько лет назад было установлено, что полиморфизмы BMP6 (Bone Morphogenetic Protein 6) коррелировали с тяжестью радиологического прогрессирования АС. Два SNP в BMP6 (rs270378 и rs1235192) были связаны с повышенным риском образования синдесмофитов, предположительно, независимо друг от друга [62]. В свою очередь, хорошо известно, что BMP — это факторы роста и дифференцировки, принадлежащие к суперсемейству TGF β (Transforming growth factor β). На периостальной поверхности BMP увеличивают экспрессию генов *Id* в окружающих мышцах, что приводит к эндохондральному костеобразованию, распространяющемуся с поверхности кости в медуллярный канал. Они также стимулируют дифференцировку клеток-предшественников надкостницы в остеобласты [63].

Кроме того, в недавно опубликованном метаанализе было показано, что уровень BMP2 в сыворотке крови у больных АС был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, тогда как уровень склеростина существенно не различался [64]. Также было обнаружено, что сывороточный уровень BMP7 и соотношение BMP7/DKK1 статистически значимо коррелируют с тяжестью СИ, рентгенологическими показателями прогрессирования и длительностью АС, а BMP2, BMP4 и BMP6 взаимосвязаны с BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) и длительностью заболевания [65].

В последние годы получены интересные данные о роли адипокинов в патогенезе АС. Было показано, что при данном заболевании сывороточные уровни резистина и висфатина повышены. При этом уровень резистина был связан в первую очередь с маркерами воспаления, а повышенный уровень висфатина являлся независимым от воспаления предиктором рентгенологического прогрессирования АС [66]. В дальнейших исследованиях обнаружена значительная связь между структурными изменениями в позвоночнике и уровнем лептина, а также высокомолекулярными формами адипонектина. Исходные уровни этих адипокинов в сыворотке крови были ниже у больных АС, у которых через 2 года наблюдения выявлено структурное прогрессирование в позвоночнике. Эта ассоциация оказалась особенно выраженной у мужчин, у которых уровень этих адипокинов в сыворотке крови был ниже, чем у женщин. Эти результаты позволяют объяснить, почему у женщин реже встречаются структурные повреждения позвоночника по сравнению с мужчинами [67]. По данным южнокорейских авторов, уровень резистина, как и лептина, коррелировал с рентгенологическим прогрессированием заболевания, а не с воспалением [68].

В последние десятилетия был идентифицирован ряд биомаркеров, связанных с рентгенологическими изменениями в позвоночнике при аксСпА: СРБ [69], матриксная металлопротеиназа 3 [70], сосудистый эндотелиальный фактор роста [71], кальпротектин [72] и висфатин [73], однако в настоящее время в клинической практике широко используется только СРБ. Было установлено, что повышенный уровень СРБ статистически значимо предсказывает рентгенологическое прогрессирование АС у пациентов, получающих НПВП и синтетические базисные противовоспалительные препараты [69, 74], а также иФНО α [75, 76]. При этом снижение уровня СРБ коррелировало с уменьшением вос-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

паления в позвонках, выявленного при МРТ, и в последующем приводило к замедлению НОКТ.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) также может играть важную роль в НОКТ при СпА. В крови и суставах пациентов со СпА было обнаружено увеличение количества GM-CSF-продуцирующих CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, а также экспрессирующих ИЛ17A⁺ и GM-CSF⁺ CD4⁺, CD8⁺, $\gamma\delta$ Т-клеток и NK-клеток [77]. Блокирование GM-CSF в эксперименте на мышинной модели (SKG) АС приводило к полному исчезновению костных повреждений — эрозий в периферических суставах и дополнительного костеобразования в надкостнице [78].

Недавно показано, что циркулирующие микроРНК (miR) служат диагностическим инструментом для нескольких заболеваний человека, в том числе АС. У больных АС по сравнению со здоровыми донорами были обнаружены высокие уровни экспрессии miR-146a-5p, miR-125a-5p, miR-151a-3p и miR-22-3p, а также более низкая экспрессия miR-150-5p и miR-451a. Биоинформатический анализ выявил, что miR нацелены на гены воспаления и ремоделирования костей, которые играют потенциальную роль при данной патологии. Действительно, дополнительные исследования определили связь между miR и потенциальными белками-мишенями, участвующими в патофизиологии АС. Кроме того, экспрессия miR-146a-5p, miR-125a-5p и miR-22-3p была повышена у пациентов с активным и неактивным АС, в то время как экспрессия miR-125a-5p, miR-151a-3p, miR-150-5p и miR-451a была связана с наличием синдесмофитов [79].

В настоящее время высказывается предположение, что НОКТ при СпА — это чрезмерная реакция тканей на механический стресс и воспаление. Считается, что остециты являются основными механочувствительными клетками кости, которые способны воспринимать и реагировать на механические раздражители, снижая высвобождение склеростина в ответ на механические стимулы, действующие на кость, тем самым способствуя активации остеогенного пути Wnt/ β -катенина в остеобластах [80].

Показано, что у мышей CAIA при отсутствии механической нагрузки остеофитов значительно меньше [81]. Эти результаты формально подтверждают концепцию, основанную на том, что механический стресс приводит как к энтезальному воспалению, так и к образованию новой кости при СпА.

Как обнаружено ранее, у больных АС при снижении экспрессии склеростина, который является важным белком реакции на механический стресс и кодируется геном *SOST*, усиливалось рентгенологическое прогрессирование, что подчеркивает его роль в подавлении образования костной ткани [82]. По имеющимся данным, остеобласты реагируют

на механические воздействия, что приводит к увеличению костеобразования. Кроме того, недавно установлено, что клетки, полученные из фасеточных суставов пациентов с АС, в отличие от клеток, полученных после травмы позвоночника, обладают повышенной остеогенной способностью [83]. Таким образом, сочетание сниженного ингибирования Wnt, изменяющаяся механическая нагрузка и повышенная склонность к образованию остеобластов могут способствовать образованию синдесмофитов при аксСпА [84].

Имеются доказательства того, что ось ИЛ17 — ИЛ23 занимает центральное место в патогенезе аксСпА. По сравнению со здоровыми лицами (контроль) у пациентов с АС в периферической крови наблюдается искажение профиля Т-хелперных клеток в сторону Th17-клеток. ИЛ17, высвобождаемый Th17 и другими клетками, обладает высокой провоспалительной активностью. Ранее считалось, что ИЛ17 в первую очередь индуцирует остеокластогенез [85], однако недавние исследования обнаружили, что он оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты и их мезенхимальные предшественники [86, 87], регулируя их активность и дифференцировку через сигнальный путь JAK2/STAT3 [88]. На модели трансгенных крыс с АС *in vivo* было показано, что ингибирование ИЛ17A уменьшало воспаление и костеобразование, и это является дополнительным доказательством важности данного цитокина в метаболизме костной ткани [89].

Если влияние ИЛ17 на НОКТ при СпА находит все больше подтверждений, то роль ИЛ23 в этом процессе подвергается сомнению. Хотя ИЛ23 индуцирует выработку ИЛ17 и многие мышинные модели АС демонстрируют сильную зависимость от данного цитокина, результаты клинических испытаний ингибиторов ИЛ23 показали их недостаточную эффективность, в том числе в сдерживании прогрессирования заболевания, что указывает на различия роли ИЛ23 в энтезисах позвоночника и периферического скелета [90]. Следовательно, имеющиеся доказательства обосновывают значение оси ИЛ17 — ИЛ23 в патологии костной ткани при СпА, но одновременно позволяют предположить, что ее влияние может различаться в разных участках скелета.

Заключение

Таким образом, при аксСпА остеопролиферация, в частности образование новой кости в области энтезисов, оказывает влияние как на клиническую картину, так и на раннюю инвалидизацию и отдаленные исходы. Для решения проблемы НОКТ необходимы надежные проспективные клинические исследования, которые будут способствовать разработке новых методов лечения, направленных на уменьшение патологического костеобразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clunie G, Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 30;12:1759720X20969260. doi: 10.1177/1759720X20969260.
2. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке актив-

- ности 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.).]
3. Эрдес Ш. Анкилозирующий спондилит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 184 с.
[Erdes Sh. *Ankiloziyuyushchii spondilit* [Ankylosing spondylitis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 184 p.].

4. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9. doi: 10.1136/ard.2004.020503. Epub 2004 Mar 29.
5. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):910-5. doi: 10.1136/ard.2006.066415. Epub 2007 Feb 28.
6. Bennett P, Burch T. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 456-7.
7. Дубинина ТВ, Эрлес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; (2):43-8.
- [Dubinina TV, Erdes ShF. Causes of late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;(2):43-8. (In Russ.)].
8. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;(2):44-9.
- [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;(2):44-9. (In Russ.)].
9. Смирнов АВ, Эрлес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):175-81.
- [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnostics of ankylosing spondylitis in clinical practice—the significance of a pelvic overview image. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):175-81. (In Russ.)].
10. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрлес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-50.
- [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Effect of the frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiological progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):346-50. (In Russ.)].
11. Эрлес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-65.
- [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Assessment of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibility of using the total account of radiological sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):461-65. (In Russ.)].
12. Ward MM, Tan S. Better Quantification of Syndesmophyte Growth in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Jun 21; 20(8):46. doi: 10.1007/s11926-018-0759-8.
13. Tan S, Yao J, Flynn JA, et al. Dynamics of syndesmophyte growth in AS as measured by quantitative CT: heterogeneity within and among vertebral disc spaces. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jun;54(6):972-80. doi: 10.1093/rheumatology/keu423. Epub 2014 Nov 12.
14. Zhang P, Yu KH, Guo RM, et al. A novel diagnostic method (spectral computed tomography of sacroiliac joints) for axial spondyloarthritis. *J Formos Med Assoc*. 2016 Aug;115(8):658-64. doi: 10.1016/j.jfma.2015.07.003. Epub 2015 Sep 1.
15. Carotti M, Benfaremo D, Di Carlo M, et al. Dual-energy computed tomography for the detection of sacroiliac joints bone marrow oedema in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jan 7. Online ahead of print.
16. Chen M, Bird P, Jans L. Emerging Imaging Techniques in Spondyloarthritis: Dual-Energy Computed Tomography and New MRI Sequences. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020 May;46(2):287-96. doi: 10.1016/j.rdc.2020.01.010.
17. Ouichka R, Bouderraoui F, Raynal M, et al. Performance of 18F-sodium fluoride positron emission tomography with computed tomography to assess inflammatory and structural sacroiliitis on magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jan-Feb;37(1):19-25. Epub 2018 Dec 19.
18. 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:iii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
19. Эрлес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-67.
- [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):365-67. (In Russ.)].
20. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan;60(1):93-102. doi: 10.1002/art.24132.
21. Van Der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):369-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200208. Epub 2011 Oct 6.
22. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Oct 18;7(12):700-7. doi: 10.1038/nrrheum.2011.156.
23. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
24. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):2958-67. doi: 10.1002/art.38792.
25. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, et al. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):23-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859. Epub 2012 May 5.
26. Gong Y, Zheng N, Chen SB, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1399-406. doi: 10.1002/art.33453.
27. Wang QW, Zeng QY, Xiao ZY, et al. Needle biopsy of spondyloarthropathy: pathological features and clinical significance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004 Nov; 43(11):832-6.
28. Francois RJ, Gardner DL, Degraive EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep; 43(9):2011-24. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2011::AID-ANR12>3.0.CO;2-Y.
29. Peng J, Gong Y, Zhang Y, et al. Immunohistological analysis of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr; 96(16):e6605. doi: 10.1097/MD.0000000000000605.
30. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178. Epub 2014 May 7.
31. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jul;27(4):326-32. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179.
32. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 3;20(1):162. doi: 10.1186/s13075-018-1665-1.
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 reverses 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, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on demand treatment on radiographic spinal progression in patients with 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. Poddubnyy 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, Romyantseva 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. 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.
39. 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.
40. Haroon N, Inman RD, Learch 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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):1098-105. doi: 10.1111/1756-185X.13270. Epub 2018 Apr 2.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Rostami S, Hoff M, Brown MA, et al. Prediction of ankylosing spondylitis in the HUNT study by a genetic risk score combining 110 single nucleotide polymorphisms of genome-wide significance. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):204-10. doi: 10.3899/jrheum.181209. Epub 2019 Apr 1.
50. Neerincx B, Kollnberger S, Shaw J, Lories R. No evidence for a direct role of HLA-B27 in pathological bone formation in axial SpA. *RMD Open*. 2017 Jun 29;3(1):e00451. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000451.
51. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC); Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Feb;42(2):123-7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
52. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*. 2016 May;48(5):510-8. doi: 10.1038/ng.3528. Epub 2016 Mar 14.
53. Hanson AL, Cuddihy T, Haynes K, et al. Genetic variants in ERAP1 and ERAP2 associated with immune-mediated diseases influence protein expression and the isoform profile. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Feb;70(2):255-65. doi: 10.1002/art.40369. Epub 2017 Dec 29.
54. Baum R, Gravalles EM. Bone as a target organ in rheumatic disease: impact on osteoclasts and osteoblasts. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Aug;51(1):1-15. doi: 10.1007/s12016-015-8515-6.
55. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):572-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200216. Epub 2011 Dec 20.
56. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol*. 2014 Jul;41(7):1349-56. doi: 10.3899/jrheum.131199.
57. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):150-8. doi: 10.1002/art.27231.
58. Sakellariou GT, Iliopoulos A, Konsta M, et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):309-15. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.008. Epub 2016 Jun 28.
59. Haynes KR, Tseng HW, Kneissel M, et al. Treatment of a mouse model of ankylosing spondylitis with exogenous sclerostin has no effect on disease progression. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Nov 26;16:368. doi: 10.1186/s12891-015-0823-8.
60. Li X, Wang J, Zhan Z, et al. Inflammation intensity-dependent expression of osteoinductive Wnt proteins is critical for ectopic new bone formation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jul;70(7):1056-70. doi: 10.1002/art.40468. Epub 2018 May 7.
61. Hammouda MB, Ford AE, Liu Y, Zhang JY. The JNK Signaling Pathway in Inflammatory Skin Disorders and Cancer. *Cells*. 2020 Apr 2;9(4):857. doi: 10.3390/cells9040857.
62. Joo YB, Bang SY, Kim TH, et al. Bone morphogenetic protein 6 polymorphisms are associated with radiographic progression in ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2014 Aug 14;9(8):e104966. doi: 10.1371/journal.pone.0104966. eCollection 2014.
63. Domic-Cule I, Peric M, Kucko L, et al. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018 Nov;42(11):2619-26. doi: 10.1007/s00264-018-4153-y. Epub 2018 Sep 15.
64. Yang J, Xu S, Chen M, et al. Serum sclerostin and bone morphogenetic protein-2 levels in patients with ankylosing spondylitis: a metaanalysis. *Calcif Tissue Int*. 2019 Jul;105(1):37-50. doi: 10.1007/s00223-019-00542-z. Epub 2019 Mar 25.
65. Liao HT, Lin YF, Tsai CY, et al. Bone morphogenetic proteins and Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2018 Jan;47(1):56-61. doi: 10.1080/03009742.2017.1287305. Epub 2017 Mar 17.
66. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):678-85. doi: 10.1002/art.38968.
67. Hartl A, Sieper J, Syrbe U, et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients

- with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jun 15;19(1):140. doi: 10.1186/s13075-017-1350-9. 68. Park JH, Lee SG, Jeon YK, et al. Relationship between serum adipokine levels and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A preliminary 2-year longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(33):e7854. doi: 10.1097/MD.0000000000007854.
69. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465.
70. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1846-53. doi: 10.1002/art.22589.
71. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824. Epub 2013 Aug 16.
72. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506. Epub 2014 May 20.
73. Syrbø U, Callhoff J, Conrad K, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):678-85. doi: 10.1002/art.38968.
74. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995. Epub 2011 May 27.
75. Braun J, Baraliakos X, Hermann KGA, et al. Serum C-reactive protein levels demonstrate predictive value for radiographic and magnetic resonance imaging outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with Golimumab. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1704-12. doi: 10.3899/jrheum.160003. Epub 2016 Jul 15.
76. Rios Rodriguez V, Hermann KG, Weil A, et al. Progression of the structural damage in the sacroiliac joints in patients with early axial spondyloarthritis during a long-term anti-TNF treatment: six-year results of the ESTHER trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 May;71(5):722-8. doi: 10.1002/art.40786. Epub 2019 Mar 7.
77. 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.
78. Regan-Komito D, Swann JW, Demetriou P, et al. GM-CSF drives dysregulated hematopoietic stem cell activity and pathogenic extramedullary myelopoiesis in experimental spondyloarthritis. *Nat Commun*. 2020 Jan 9;11(1):155. doi: 10.1038/s41467-019-13853-4.
79. Maksymowych WP. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol*. 2019 Mar 7;10:305. doi: 10.3389/fimmu.2019.00305.
80. Delgado-Calle J, Sato AY and Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017 Mar;96:29-37. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.007. Epub 2016 Oct 12.
81. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
82. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3257-62. doi: 10.1002/art.24888.
83. Jo S, Kang S, Han J, et al. Accelerated osteogenic differentiation of human bone derived cells in ankylosing spondylitis. *J Bone Miner Metab*. 2018 May;36(3):307-13. doi: 10.1007/s00774-017-0846-3. Epub 2017 Jun 6.
84. Clunie G, Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 30;12:1759720X20969260. doi: 10.1177/1759720X20969260.
85. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999 May;103(9):1345-52. doi: 10.1172/JCI5703.
86. Kim HJ, Seo SJ, Kim JY, et al. IL-17 promotes osteoblast differentiation, bone regeneration, and remodeling in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Apr 16;524(4):1044-50. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.054. Epub 2020 Feb 14.
87. Liao C, Zhang C, Jin L, et al. IL-17 alters the mesenchymal stem cell niche towards osteogenesis in cooperation with osteocytes. *J Cell Physiol*. 2020 May;235(5):4466-80. doi: 10.1002/jcp.29323. Epub 2019 Oct 23.
88. Jo S, Wang SE, Lee YL, et al. IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jun 7;20(1):115. doi: 10.1186/s13075-018-1582-3.
89. Van Tok MN, van Duivenvoorde LM, Kramer I, et al. Interleukin-17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Apr;71(4):612-625. doi: 10.1002/art.40770. Epub 2019 Feb 18.
90. Bridgwood C, Sharif K, Sherlock J, et al. Interleukin-23 pathway at the enthesis: the emerging story of enthesitis in spondyloarthritis. *Immunol Rev*. 2020 Mar;294(1):27-47. doi: 10.1111/imr.12840. Epub 2020 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.03.2021/23.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы «Разработка методов диагностики и дистанционного мониторинга поражения осевого скелета при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите» рег. № AAAA-A20-120041490010-4.

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 № R&D AAAA-A20-120041490010-4 «Development of methods for diagnostics and remote monitoring of damage to the axial skeleton in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

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.

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом

Крылов М.Ю., Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В.

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

Прогнозировать ответ на терапию метотрексатом (МТ) при ревматоидном артрите (РА) можно на основании некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, участвующих в метаболизме фолатов. Одним из таких ОНП является полиморфизм rs1801394 (A66G) гена редуктазы метионин синтазы (MTRR). Нами была изучена ассоциация этого полиморфизма с клиническими характеристиками больных РА после 6 мес терапии МТ. Ранее отечественных исследований связи между ответом на терапию МТ и полиморфизмом rs1801394 не проводилось.

Цель настоящей работы — изучение возможной ассоциации полиморфизма rs1801394 с клиническими характеристиками пациентов с РА после 6 мес терапии МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациентов с РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (2010) и постоянно получавших МТ в дозе ≥ 20 мг/нед. На основании критериев EULAR пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n=30$) с хорошим ($DAS28 > 1,2$) и 2-я группа ($n=30$) с неудовлетворительным ($DAS28 < 1,2$) ответом на терапию МТ. Генотипирование полиморфизма rs1801394 проводили методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Распределение частот генотипов A66G полиморфизма в обеих группах было сходным, однако во 2-й группе с неудовлетворительным ответом наблюдалась тенденция к более высокой частоте мутантного генотипа GG ($p=0,067$). Обнаружена связь полиморфизма A66G с полом и длительностью заболевания. В 1-й группе генотип AG чаще выявлялся у мужчин, чем у женщин ($p=0,017$). Во 2-й группе генотип AG также чаще встречался у мужчин ($p=0,075$). Кроме того, в этой группе носители аллеля G (генотипы AG и GG) имели большую длительность заболевания, чем носители генотипа AA ($p=0,003$ и $p=0,005$ соответственно).

Заключение. В настоящем исследовании установлена связь изученного полиморфизма rs1801394 гена MTRR с гендерной принадлежностью и длительностью заболевания РА.

Ключевые слова: метотрексат; ген MTRR; полиморфизм A66G; DAS28; ревматоидный артрит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2021;15(3):15–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19

Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis

Krylov M. Yu., Gridneva G. I., Muravyev Yu. V.

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

Clinical response to methotrexate (MT) therapy in rheumatoid arthritis (RA) can be predicted on the basis of some single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes, involved in folate metabolism. One of these SNPs is the rs1801394 (A66G) polymorphism of the methionine synthase reductase gene (MTRR). We investigated the association of this polymorphism with the clinical characteristics of RA patients after 6 months of MT therapy. Studies of the relationship between the response to MT therapy and the rs1801394 polymorphism have not been carried out in Russia previously.

Objective: to study the possible association of the rs1801394 polymorphism with the clinical characteristics of patients with RA after 6 months of MT therapy.

Patients and methods. The study included 60 patients with RA who met the ACR / EULAR criteria (2010) and received ≥ 20 mg MT per week continuously. Based on the EULAR criteria, patients were divided into two groups: group 1 ($n=30$) with a good ($DAS28 > 1.2$) and group 2 ($n=30$) with an unsatisfactory ($DAS28 < 1.2$) response to MT therapy. Genotyping of the rs1801394 polymorphism was performed by allelic discrimination using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The frequency distribution of the A66G polymorphism genotypes in both groups was similar, however, in the 2nd group with an unsatisfactory response, there was a tendency towards a higher frequency of the mutant GG genotype ($p=0.067$). An association of the A66G polymorphism with gender and disease duration was found. In group 1, the AG genotype was more often detected in men than in women ($p=0.017$). In group 2, the AG genotype was also more common in men ($p=0.075$). In addition, in this group, carriers of the G allele (genotypes AG and GG) had a longer duration of the disease than carriers of the AA genotype ($p=0.003$ and $p=0.005$, respectively).

Conclusion. In the present study, the relationship of the studied polymorphism rs1801394 of the *MTRR* gene with gender and duration of RA disease was established.

Key words: methotrexate; *MTRR* gene; polymorphism A66G; DAS28; rheumatoid arthritis.

Contact: Mikhail Yuryevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Gridneva GI, Muravyev YuV. Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):15–19.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19

Метотрексат (МТ) — один из наиболее часто назначаемых базисных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите (РА) [1, 2]. Однако, как показали многочисленные исследования, у некоторых больных (30–40%) лечение МТ неэффективно, кроме того, часть пациентов прекращает прием МТ из-за нежелательных реакций. Все это вызывает необходимость поиска биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффект терапии МТ [3–5]. В настоящее время проведено около 70 исследований полиморфизмов генов-кандидатов, участвующих в фолатном пути метаболизма МТ. Изучены полиморфизмы генов, которые вовлечены в транспорт МТ, генерацию его активных метаболитов, включая полиглутаматы, фолатный и углеродный метаболизм, синтез пуринов или биосинтетический путь аденозина. Однако воспроизводимой ассоциации эффекта МТ с помощью полиморфизмов изученных генов-кандидатов до сих пор не получено [6, 7]. В недавно опубликованной работе R. Lopez-Rodriguez и соавт. [8] было изучено 25 наиболее возможных генетических биомаркеров, связанных с ответом на МТ. При этом только в случае полиморфизма rs1801394 в гене *MTRR* была подтверждена ассоциация с терапевтическим ответом на МТ.

Ген *MTRR* расположен на хромосоме 5p15.3 и кодирует фермент редуктазу метионин синтазы, участвующую в восстановительной регенерации витамина В₁₂. Этот кофактор необходим для поддержания фермента в функциональном состоянии [9]. В других исследованиях были представлены прямые доказательства связи полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* с ответом на терапию МТ у пациентов с РА [10–12] и ювенильным идиопатическим артритом [13, 14]. Полиморфизм rs1801394 (A66G) гена *MTRR* идентифицирован в европейской популяции, в которой частота минорного аллеля G составляла 36%. В данной популяции генотип GG был ассоциирован с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме по сравнению с генотипом AG [15]. В отечественной литературе нет исследований, посвященных выявлению связи между полиморфизмом rs1801394 гена *MTRR* и ответом на терапию МТ у больных РА.

Цель настоящей работы — изучение ассоциации полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* с характеристиками больных РА, в течение 6 мес получавших терапию МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 больных (44 женщины и 16 мужчин, возраст 18 лет и старше) с ревматоидным артритом (РА), соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [16]. Все больные наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в течение 6 мес и получали МТ в постоянной дозе ≥ 20 мг/нед [17]. Отбор больных носил случайный характер.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №23 от 20.09.2018 г.). Все больные дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения: длительность РА ≥ 1 год; постоянная доза МТ.

Критерии исключения: выраженное нарушение функции печени, почек, сердца; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов; введение других препаратов.

Активность заболевания определяли по индексу DAS28-СРБ: низкой активностью считали значение $\leq 3,2$, высокой — $> 5,1$ [18]. Эффективность терапии МТ в течение 6 мес оценивали на основании динамики индекса DAS28-СРБ согласно критериям ответа EULAR (Δ DAS28). Ранее данные больные были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от наличия или отсутствия эффекта МТ [17].

Генетический анализ. ДНК выделяли из замороженных образцов венозной крови пациентов с помощью коммерческого набора «ГС-генетика» («ДНК-Технология», Россия). Для генотипирования полиморфизма rs1801394 (A66G) гена *MTRR* использовали коммерческий набор компании «Синтол» (Россия). Полиморфизм A66G изучали с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США). Клинические фенотипы представлены как дихотомические переменные. При нормальных распределениях применяли дисперсионный анализ ANOVA post hoc или t-тест Стьюдента, результаты представлены в виде средних и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). При малых значениях вариабельностей использовали двусторонний критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов между группами больных оценивали с помощью 2×2 таблицы сопряжения с применением критерия χ^2 . Корреляционный анализ между клиническими характеристиками и полиморфизмом *MTRR* был проведен с помощью непараметрического метода Спирмена. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов составлял $51,9 \pm 13,1$ (мин. 39, макс. 62) года. Большинство пациентов (73%) были женщины, соотношение женщины/мужчины в общей группе равнялось 3:1 (44/16). Средняя длительность РА достигала $37,0$ [17,0; 68,5] мес. Активность заболевания по DAS28-СРБ на момент начала исследования и через 6 мес наблюдения составляла соответственно $5,3 \pm 1,0$ (мин. 4,7, макс. 6,1) и $3,8 \pm 1,8$ (мин. 2,1, макс. 5,5) балла, Δ DAS28-СРБ — $1,5 \pm 1,8$ балла.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика больных 1-й и 2-й групп через 6 мес терапии МТ
Table 1. Clinical characteristics of patients in groups 1 and group 2 after 6 months of MT therapy

Характеристика	1-я группа n=30)	2-я группа (n=30)	p
Возраст, годы	49,0±14,0	54,8±11,7	0,108
Длительность РА на момент начала терапии МТ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили	37,0 [17,0; 68,5]	70,0 [50,0; 111,0]	0,005
DAS28-СРБ на момент оценки эффекта, баллы, М±σ	2,5±1,5	5,2±1,4	<0,0001

Клинические показатели через 6 мес терапии МТ. Анализ изменения DAS28-СРБ через 6 мес терапии МТ позволил выявить 30 (50%) пациентов, у которых отмечен эффект МТ (1-я группа), и такое же число пациентов с отсутствием эффекта МТ (2-я группа) [17]. Пациенты 1-й группы были незначительно моложе, чем пациенты 2-й группы (49,0±14,0 и 54,8±11,7 года соответственно), и имели статистически значимо меньшую длительность РА на момент начала исследования (p=0,005). Клиническая характеристика больных после 6 мес терапии МТ представлена в табл. 1.

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма A66G у пациентов 1-й и 2-й групп. Это распределение в зависимости от результатов терапии МТ было сходным в двух группах. Однако во 2-й группе отмечена более высокая частота генотипа GG (табл. 2).

В табл. 3 представлены различия количественных характеристик в двух группах пациентов с РА в зависимости от носительства генотипов A66G. В 1-й группе генотип AG чаще встречался у мужчин, чем у женщин (90 и 40% соответственно; p=0,017). Во 2-й группе данный генотип также чаще выявляли у мужчин, чем у женщин, но различия были статистически незначимыми (p=0,065). В этой группе отмечалась ассоциация между полиморфизмом A66G и средней длительностью заболевания, в частности, у носителей аллеля G (генотипы AG и GG) длительность РА была больше, чем у носителей генотипа AA (p=0,003 и p=0,005 соответственно).

Корреляционный анализ в целом по группе больных РА выявил статистически значимую слабую отрицательную корреляцию полиморфизма A66G с возрастом (r=-0,279, p=0,030) и длительностью заболевания на момент начала терапии МТ (r=-0,280, p=0,030). В 1-й группе отмечена статистически значимая слабая отрицательная связь между полиморфизмом A66G и полом (r=-0,478, p=0,007) и средняя — между длительностью заболевания на момент начала приема МТ (r=-0,516, p=0,003).

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма A66G в зависимости от результатов терапии МТ в течение 6 мес у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)
Table 2. Distribution of the frequencies of genotypes and alleles of A66G polymorphism depending on the results of 6 months MT therapy in patients of the 1st and 2nd group, n (%)

Группа пациентов	Генотип			Аллель	
	AA	AG	GG	A	G
1-я (n=30)	9 (30,0)	17 (56,7)	4 (13,0)	35 (58,3)	25 (41,7)
2-я (n=30)	7 (23,3)	13 (43,3)	10 (33,3)	27 (45,0)	33 (55,0)
p			0,067		0,201

Обсуждение. В настоящем исследовании установлена ассоциация длительности заболевания с ответом на терапию МТ. Пациенты с неудовлетворительным ответом на терапию МТ (2-я группа) имели статистически значимо большую длительность РА по сравнению с пациентами с хорошим ответом (1-я группа). Наши результаты согласуются с данными J.J. Anderson и соавт. [19], которые в метаанализе, включавшем 1435 пациентов с РА, установили, что длительность заболевания является сильным предиктором ответа

Таблица 3. Связь клинических характеристик с полиморфизмом A66G у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 3. Relationship of clinical characteristics with A66G polymorphism in patients of 1st and 2nd groups

Характеристика	AA	Генотип AG	GG	p
1-я группа (n=30), n (%), в том числе: женщины (n=20) мужчины (n=10)	9 (30,0) 8 (40) 1 (10)	17 (56,7) 8 (40,0) 9 (90,0)	4 (13,3) 4 (20) 0	
Длительность заболевания, мес, m±δ	33,7±24,7	58,9±43,0	53,7±14,8	AA против AG 0,120
DAS28 на момент оценки эффекта, баллы, М±δ	2,46±1,20	2,51±1,04	1,44±0,22	AG против GG 0,060
2-я группа (n=30), n (%), в том числе: женщины (n=23) мужчины (n=7)	7 (23,3) 6 (26,1) 1 (14,3)	13 (43,3) 9 (39,1) 4 (57,1)	10 (33,3) 8 (34,8) 2 (28,6)	
Длительность заболевания, мес, М±δ	49,1±24,7	109,7±43,0	80,5±14,8	AA против AG 0,003 AA против GG 0,005
DAS28 на момент оценки эффекта, баллы, М±δ	4,78±1,33	5,52±1,06	5,31±1,24	AA против AG 0,311

на лечение МТ. У пациентов 2-й группы обнаружена тенденция к более высокой частоте мутантного GG-генотипа A66G-полиморфизма гена *MTRR* по сравнению с пациентами 1-й группы. В отличие от наших данных, в исследованиях, проведенных в Мексике [7], Нидерландах [20] и Китае [21], не обнаружено ассоциации между полиморфизмом A66G гена *MTRR* и эффективностью ответа у больных ранним РА. Однако в работах других авторов были получены прямые доказательства связи полиморфизма rs1801394 (A66G) гена *MTRR* с эффективным ответом на МТ у больных РА и ювенильным идиопатическим артритом [10–14]. Следовательно, наши данные подтверждают участие этого гена в формировании ответа на терапию МТ и у российских пациентов с РА. Кроме того, в недавнем крупном метаанализе, объединившем 915 пациентов с РА из четырех европейских популяций, из 25 изученных полиморфизмов только rs1801394 (A66G) гена *MTRR* предсказывал статистически значимый ответ на терапию МТ [8].

Заключение. Таким образом, на небольшой выборке пациентов с РА, генотипированных по A66G полиморфизму гена *MTRR*, после 6 мес терапии МТ была установлена тенденция к более высокой частоте мутантного GG-генотипа полиморфизма A66G гена *MTRR* в группе с плохим ответом на лечение по сравнению с группой с хорошим ответом. В 1-й группе генотип AG чаще выявлялся у мужчин, чем у женщин ($p=0,017$). Во 2-й группе у носителей аллеля G (генотипы AG и GG) длительность заболевания была больше, чем у носителей генотипа AA ($p=0,003$ и $p=0,005$ соответственно).

Благодарности. Выражаем признательность врачам лаборатории по изучению коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматической терапии (руководитель — профессор Ю.В. Муравьев) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
- Chen Y, Zou K, Sun J, et al. Are gene polymorphisms related to treatment outcomes of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2017 Jan; 18(2):175–95. doi: 10.2217/pgs-2016-0158. Epub 2016 Dec 19.
- Qiu Q, Huang J, Shu X, et al. Polymorphisms and Pharmacogenomics for the Clinical Efficacy of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;7:44015. doi: 10.1038/srep44015.
- Tarnowski M, Paradowska-Gorycka A, Dabrowska-Zamojcin E, et al. The effect of gene polymorphisms on patient responses to rheumatoid arthritis therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1):41–55. doi: 10.1517/17425255.2016.1121233. Epub 2015 Dec 8.
- Wessels JA, Kooloos WM, De Jonge R, et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep; 54(9): 2830–39. doi: 10.1002/art.22032.
- Gonzalez-Mercado MG, Rivas F, Gallegos-Arreola MP, et al. MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and disease activity in mexicans with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Genet. Test Mol. Biomarkers* 2017 Nov;21(11):698–704. doi: 10.1089/gtmb.2017.0124.
- Lopez-Rodriguez R, Ferreiro-Iglesias A, Lima A, et al. Replication study of polymorphisms associated with response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018 May 9;8(1):7342. doi: 10.1038/s41598-018-25634-y.
- Jacques PF, Bostom AG, Selhub J, et al. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*. 2003 Jan; 166(1):49–55. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00204-6.
- Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095–103. doi: 10.1002/art.22129.
- Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome. *Pharmacogenomics*. 2016 Oct;17(15):1649–74. doi: 10.2217/pgs-2016-0067. Epub 2016 Sep 27.
- Ghodke-Puranik Y, Puranik AS, Shintre P, et al. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2015 Dec;16(18):2019–34. doi: 10.2217/pgs.15.145. Epub 2015 Nov 30.
- Bulatovic M, Heijstek MW, Van Dijkhuizen EHP, et al. Prediction of clinical non-response to methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1484–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200942. Epub 2012 Apr 3.
- Avramovic MZ, Dolzan V, Toplak N, et al. Relationship between Polymorphisms in Methotrexate Pathway Genes and Outcome of Methotrexate Treatment in a Cohort of 119 Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2017 Aug;44(8):1216–23. doi: 10.3899/jrheum.160950. Epub 2017 Jun 1.
- Gaughan DJ, Kluijtmans LAJ, Barbaux S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis* 2001 Aug; 157(2): 451–6. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00739-5.
- 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.
- Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ и др. Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):171–4. [Gridneva GI, Murav'ev YuV, Demidova NV, et al. The relationship between the effectiveness of methotrexate in rheumatoid arthritis and the achieved level of its polyglutamates in red blood cells (pilot study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):171–4. (In Russ.)].
- Fransen J, Welsing PMJ, de Keijzer RMH, van Riel PLCM. Disease Activity Scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity.

- Ann Rheum Dis.* 2004;62(Suppl 1):15.
19. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan; 43(1):22-9. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9.
20. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May; 62(5):423-6. doi: 10.1136/ard.62.5.423.
21. Lv S, Fan H, Li J, et al. Genetic Polymorphisms of TYMS, MTHFR, ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 28;(9): 1390. doi: 10.3389/fphar.2018.01390.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.07.2020/25.04.2021/27.04.2021

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.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Ассоциация между низким исходным уровнем экспрессии генов энергетического метаболизма в крови и развитием клинической ремиссии в ответ на терапию тофацитинибом у больных ревматоидным артритом

Четина Е.В., Сатыбалдыев А.М., Маркова Г.А., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В.

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

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалением. Ингибиторы Янус-киназы (иJAK) являются низкомолекулярными соединениями, блокирующими основные сигнальные пути многих цитокинов и факторов роста, ассоциированных с РА. Выявление до начала лечения пациентов, чувствительных к иJAK, может значительно улучшить результаты терапии. В настоящее время невозможно предсказать эффективность иJAK в каждом случае, поскольку у одних больных может наблюдаться недостаточная восприимчивость к препарату, а у других — развиваться нежелательные реакции. Недавно было показано, что действие иJAK у больных РА связано с изменениями митохондриальной функции и продукции АТФ. На этом основании было высказано предположение, что оценка метаболического статуса пациента с РА до начала лечения позволяет прогнозировать результаты терапии.

Цель исследования — изучить возможность прогнозирования ответа больных РА на терапию иJAK по базальной экспрессии генов энергетического метаболизма в крови.

Пациенты и методы. Была исследована кровь 28 больных РА в возрасте $52,2 \pm 15,6$ года со средней длительностью заболевания $3,5 (0,6–19)$ года, получавших тофацитиниб (ТОФА, 5–10 мг 2 раза в день) в течение 3 мес, и 26 здоровых лиц (контроль). Клинический ответ оценивали по динамике активности заболевания (DAS28-СОЭ), иммунологический статус — по сывороточным уровням антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидного фактора (РФ), СРБ. Экспрессию генов определяли в клетках периферической крови посредством обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исходно все больные имели II–III рентгенологическую стадию РА по Штейнбрoкeру. Большинство (85,7%) пациентов были позитивными по АЦЦП и РФ. При этом 13 больных имели умеренную, остальные — высокую активность РА.

Результаты и обсуждение. Согласно оценке по DAS28, терапия иJAK значительно снижала исходные показатели воспалительной активности РА. После окончания исследования у 17 пациентов наблюдалась умеренная активность заболевания ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$), у 4 сохранялась высокая активность, а 7 достигли ремиссии ($\text{DAS28} < 2,6$). У пациентов, достигших ремиссии на фоне терапии ТОФА, отмечалось значительное уменьшение сывороточного уровня СРБ и числа припухших и болезненных суставов. Уровень СОЭ существенно не изменился. Анализ экспрессии генов показал, что эти пациенты имели статистически значимо более низкие исходные уровни генов, связанных с гликолизом (пируваткиназа, PKM2) и окислительным фосфорилированием (сукцинатдегидрогеназа, SDHB), по сравнению с другими больными РА, но более высокие уровни указанных генов по сравнению со здоровыми лицами. Также у больных, достигших ремиссии, экспрессия этих генов имела тенденцию к увеличению в процессе терапии, тогда как у остальных пациентов — к снижению. **Заключение.** Достижение клинической ремиссии у больных РА на фоне терапии иJAK обусловлено более низкой базовой экспрессией генов, связанных с генерацией энергии (PKM2 и SDHB), по сравнению с остальными пациентами.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; экспрессия генов; ингибиторы Янус-киназы; энергетический метаболизм; кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Сатыбалдыев АМ, Маркова ГА и др. Ассоциация между низким исходным уровнем экспрессии генов энергетического метаболизма в крови и развитием клинической ремиссии в ответ на терапию тофацитинибом у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2021;15(3):20–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-20-26

Association between a low baseline level of gene expression of energy metabolism in the blood and the development of clinical remission in response to tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis

Chetina E.V., Satybaldyev A.M., Markova G.A., Samarkina E.Yu., Cherkasova M.V.

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

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown etiology, characterized by erosive arthritis (synovitis) and systemic inflammation. Janus kinase (JAK) inhibitors (JAKi) are small molecules that block major signal pathways of many cytokines a growth

factors, associated with RA. Identification of patients sensitive to JAKi before treatment could significantly improve therapy outcomes. Currently it is not possible to predict JAKi efficacy in every patient, while some patients are non-responsive to the drug, other develop adverse effects. JAKi effect in RA patients has been recently associated with alterations in mitochondrial function and ATP production. Therefore, we hypothesized that baseline metabolic status of RA patients prior to drug administration can predict the therapeutic outcome.

Objective: to investigate the predictive value of baseline expression of genes involved in energy generation in the blood of RA patients, for treatment response to JAKi.

Patients and methods. We examined peripheral blood of 28 RA patients aged 52.2 ± 15.6 years, average disease duration 3.5 years (range 0.6–19), treated with Tofacitinib (TOFA, 5–10 mg twice a day) during three months and 26 healthy age-matched control subjects. Clinical response was assessed by disease activity score (DAS28-ESR), immunological status by measurements of serum levels of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), rheumatoid factor (RF), and C-reactive protein (CRP). Gene expression was assessed in peripheral blood cells by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). At baseline all patients had Steinbrocker radiographic stage II–III. Most patients (85.7%) were ACPA and RF positive. Thirteen patients had medium, others – high RA activity.

Results and discussion. JAKi treatment significantly decreased the inflammatory disease activity according to DAS28. At the end of the study 17 patients demonstrated moderate disease activity ($3.2 < \text{DAS28} < 5.1$), 4 patients retained high disease activity while 7, attained remission ($\text{DAS28} < 2.6$). Disease remission, achieved on TOFA treatment, was accompanied by significant decrease in CRP and the number of swollen and tender joints. ESR values were not changed significantly. Gene expression analysis revealed that RA patients, which attained clinical remission after TOFA treatment, demonstrated significantly lower baseline expression of genes associated with glycolysis (pyruvate kinase, PKM2) and oxidative phosphorylation (succinate dehydrogenase, SDHB) compared to other examined RA patients, but higher expression of the abovementioned genes compared to control subjects. Moreover, RA patients who attained clinical remission demonstrated a trend to increase of these gene expressions within follow-up period, while in the rest of patients these gene expression was tending to downregulate.

Conclusion. Clinical remission in RA patients treated with JAKi is associated with significantly lower baseline expression of genes associated with energy generation pathways (PKM2 and SDHB) compared to other examined subjects.

Keywords: rheumatoid arthritis; gene expression; JAK-inhibitors; energy generation pathways; blood.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Satybaldyev AM, Markova GA, et al. Association between a low baseline level of gene expression of energy metabolism in the blood and the development of clinical remission in response to tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):20–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-20-26

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–2%. Заболеванию подвержены все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста, причем пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст (30–55 лет). РА обладает широкой гетерогенностью клинических проявлений вследствие различных комбинаций фенотипов заболевания, характеризующихся разной степенью поражения суставов (от незначительного повреждения хряща до эрозий кости), а также течения и исходов [1].

Современные стратегии лечения РА нацелены на блокаду провоспалительных цитокинов, клеточных рецепторов или внутриклеточных путей, ведущих к экспрессии провоспалительных молекул, что позволяет достичь низкой активности и облегчения симптомов заболевания [2]. Однако возникающие со временем потеря эффективности лекарственного средства и/или развитие нежелательных явлений ограничивают его длительное применение [3], поэтому появляется необходимость не только в смене терапии, но и в разработке новых методов лечения. Хотя многие пациенты с РА адекватно отвечают на лечение метотрексатом (МТ), 40% больных резистентны к терапии первой линии и нуждаются в назначении генно-инженерных биологических (ГИБП) или таргетных синтетических препаратов [4]. В свою очередь, 40% больных оказываются устойчивыми как к первому, так и ко второму ГИБП, следовательно, 20% из них будут нуждаться в смене данной терапии [5]. Пациенты, устойчивые к нескольким лекарственным препаратам

с различной структурой и механизмами действия, в частности не способные достичь низкой активности заболевания после терапии тремя и более базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), из которых один должен быть ГИБП, считаются рефрактерными и составляют 6–21% всех больных РА [6].

В качестве перспективных направлений лечения резистентного РА рассматриваются новые антагонисты цитокинов, блокирующие интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, сигнальные пути, включая NF- κ B и митоген-активированную фосфокиназу p38 (p38 MAPK), а также трансплантация стволовых, или мезенхимальных стромальных, клеток [7]. Однако в настоящее время существенного прогресса в этой области не достигнуто.

В связи с высокой стоимостью ГИБП важно оценивать потенциальную возможность ответа пациента на терапию. В качестве предикторов ответа на лечение предлагается использовать анализ генетических мутаций (SNP), наборы генов ответа на интерферон, серологические показатели или стратификацию больных по характеру повреждения синовиальной ткани, но результаты такой оценки неоднозначны [6]. В настоящее время меняются представления о механизмах развития РА. Появились данные о том, что системное воспаление обусловлено метаболическими изменениями вследствие нарушений энергетического обмена в клетках различных тканей [8].

JAK/STAT-сигнальные пути играют роль ключевого посредника провоспалительных путей при аутоиммунных заболеваниях и считаются главной движущей силой нарушений, обусловленных РА [9], поскольку они активируются

рядом цитокинов (интерфероны, ИЛ2 и ИЛ6), которые контролируют жизнеспособность, пролиферацию и дифференцировку разных типов клеток [10]. Недавно в исследованиях *in vivo* было показано, что синовиальный уровень парциального давления кислорода связан с активацией pSTAT-3, который опосредует миграцию синовиальных фибробластов и их инвазивность [11]. Кроме того, при воспалении в ответ на гипоксию STAT-3 в некоторых типах клеток вызывает активацию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1 α) [12], его реципрокных взаимодействий с pSTAT-3 и основным ферментом гликолиза — пируваткиназой (PKM2) [13]. Эти данные свидетельствуют о сложных взаимодействиях между ключевыми сигнальными путями внутри воспаленного синовиального микроокружения и позволяют предположить, что JAK/STAT-сигнальный путь может участвовать в регуляции метаболических путей, связанных с продукцией энергии в этих клетках.

Ингибиторы Янус-киназы (иJAK) — синтетические таргетные препараты, которые показали более значимые результаты в терапии РА по сравнению с МТ у первичных больных, а также при неадекватном ответе на ГИБП [14, 15]. В недавних исследованиях установлено, что иJAK снижают продукцию ROS и регулируют экспрессию важнейших митохондриальных генов в эксплантатах синовиальной ткани больных РА [16], значительно увеличивая окислительное фосфорилирование и продукцию аденозинтрифосфата. Это приводит к снижению активности гликолиза, оцениваемого по уровню ферментов гликолиза, гексокиназы 2, гликогенсинтазы киназы 3 α , лактатдегидрогеназы А и HIF1 α [16].

Поскольку получение тканей сустава на ранних стадиях заболевания затруднительно, а сбор образцов крови является технически менее сложным и болезненным, в настоящем исследовании использовались периферические мононуклеарные клетки крови (PBMC) больных РА. На основании ранее полученных данных о том, что Т-лимфоциты больных РА вырабатывают недостаточное количество АТФ [17], было предположено, что как чувствительность, так и резистентность к терапии иJAK могут быть связаны с особенностями энергетического метаболизма иммунных клеток. В частности, под влиянием иJAK иммунные клетки могут активировать метаболические пути продукции энергии, что обеспечивает ответ на лечение, тогда как у пациентов, резистентных к терапии, иммунные клетки не способны в достаточной степени воздействовать на данные пути.

Цель исследования — анализ экспрессии генов, ответственных за основные пути энергетического метаболизма, а также генов, ассоциированных с продукцией энергии в крови JAK-наивных больных РА с различной активностью заболевания; поиск маркеров для прогнозирования ремиссии по экспрессии генов до терапии иJAK.

Пациенты и методы. В исследование было включено 28 больных РА (6 мужчин и 22 женщины, средний возраст $52,2 \pm 15,6$ года), удовлетворявших классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. или ACR 1987 г., ранее не получавших иJAK. Все пациенты находились на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2015 по 2016 г.

Исследование было одобрено локальным комитетом по этике. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Большинство больных были рефрактерны к предшествующей терапии: МТ в дозе 20–25 мг/нед (92,6%), в том числе в сочетании с метилпреднизолоном 8 мг/сут (14,3%), и различными ГИБП (32,1%). Всем больным назначался иJAK тофацитиниб (ТОФА) в дозе 5–10 мг 2 раза в день. Терапия продолжалась в течение 3 мес. Большинство пациентов — 23 (82%) — в дополнение к ТОФА получали МТ 20–25 мг/нед, 4 (14%) — метилпреднизолон 8 мг/сут, по 1 (0,03%) больному — гидроксихлорохин 200 мг/сут, лефлуномид 20 мг/сут и адалимумаб 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед.

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010 г. или ACR 1987 г.); средняя и высокая активность заболевания (DAS28 >3,2); возраст от 20 до 80 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие эффекта либо непереносимость и/или неэффективность предыдущей терапии; адекватная контрацепция для больных детородного возраста.

Критерии не включения: беременность и лактация; тяжелые активные инфекции (СПИД, туберкулез, вирусный гепатит и др.); тяжелые нарушения функции внутренних органов (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др.); гематологические нарушения (Hb <85 г/л, тр. <100 • 10⁹/л, л. <3 • 10⁹/л, н. — абсолютное значение <2 тыс., лимф. — абсолютное значение <0,5 тыс.), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза >1,5 верхней границы нормы, триглицериды >10 ммоль/л; демиелинизирующие заболевания нервной системы; любые злокачественные новообразования или предраковые состояния либо предраковые состояния в анамнезе за последние 5 лет; алкогольная и наркотическая зависимость; невозможность наблюдения за больным на протяжении 1 года; аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе; иммунизация живыми и аттенуированными вакцинами за 4 нед до включения в исследование.

Контрольную группу для анализа экспрессии генов составили 26 здоровых доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ревматическим заболеваниям, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных РА.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Всем пациентам проводили рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции. Активность РА определяли с помощью индекса DAS28.

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови оценивали иммунонефелометрическим методом на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Ltd. (Великобритания) согласно инструкции производителя.

Из образцов цельной крови здоровых лиц и больных РА была выделена общая РНК, которую перевели в комплементарную ДНК посредством обратнo-транскриптазной реакции, как было описано ранее [18]. Поскольку определяли относительную экспрессию изучаемых генов, то оценивали отклонение экспрессии каждого гена у каждого больного РА по сравнению с усредненной экспрессией того же гена в контроле.

С помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в образцах периферической крови исследовали уровни экспрессии ключевых генов, связанных с основными путями получения энергии: в гликолизе – по экспрессии *PKM2* и при окислительном фосфорилировании – по экспрессии гена фермента цикла Кребса сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*), связанных с генерацией АТФ; преобразования энергии: разобщитель окислительного фосфорилирования (*UCP2*) и супероксиддисмутаза (*SOD1*) – белок, разрушающий свободные радикалы, генерируемые в ходе движения электронов по электрон-транспортной цепи. Использовали готовые праймеры и зонды для метода TaqMan (Applied Biosystems Inc., USA):

- гликолиза: *PKM2* (Hs00987255_m1);
- окислительного фосфорилирования (OXPHOS): *SDHB* (Hs01042482_m1);
- *UCP2* (Hs01075227_m1);
- *SOD1* (Hs00533490_m1);
- β -actin в качестве гена домашнего хозяйства.

Количественную оценку уровней мРНК проводили на приборе QS5 (Applied Biosystems Inc., USA) по ранее описанной методике [18]. В системе ПЦР в реальном времени относительная экспрессия каждого гена рассчитывается по сравнению с контролем, равным 1.

Исследование клинических, иммунологических и молекулярно-биологических показателей проводилось перед началом терапии ТОФА и через 3 мес.

Статистический анализ. Данные количественных экспериментов представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Анализы выполняли в двух повторностях. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 12.0 StatSoft Inc., США). Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика больных РА. Средняя длительность РА составила 24 (от 4 до 156) мес. Большинство больных – 21 (75%) – имели II рентгенологическую стадию заболевания по Штейнброкеру, 7 (25%) – III стадию. Трое больных были сегонегативны по АЦЦП, а 4 – серонегативны по РФ, остальные больные (25 и 24 соответственно) были серопозитивны по обоим показателям. Исходно 15 пациентов имели высокую активность заболевания ($\text{DAS28} > 5,1$), остальные 13 – умеренную ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$).

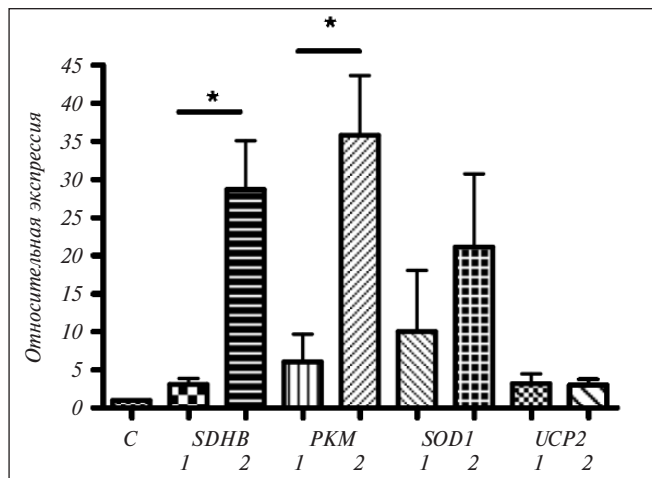
На фоне терапии отмечено значительное уменьшение активности заболевания по индексу DAS28 ($p < 0,001$), числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов ($p < 0,001$). В конце исследования у 4 (14%) больных сохранялась высокая активность РА, 7 (25%) достигли ремиссии ($\text{DAS28} < 2,6$) и 17 (61%) – умеренной активности заболевания.

Клинические показатели больных РА на фоне терапии ТОФА. В зависимости от результатов лечения ТОФА больные РА были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 7 пациентов, достигших ремиссии заболевания ($\text{DAS28} < 2,6$); во 2-ю группу – 12 пациентов, ответивших на терапию, но не достигших целевых значений DAS28, у которых активность заболевания статистически значимо снизилась до умеренной ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$); в 3-ю группу – 9 больных, не ответивших на лечение, ($\Delta \text{DAS28} < 0,6$).

Больные 1-й и 2-й групп были значительно старше ($p = 0,05$) пациентов 3-й группы (табл. 1). Кроме того, у этих больных наблю-

Таблица 1. Характеристика больных РА в зависимости от результатов терапии и JAK
Table 1. Characteristics of RA patients depending on the results of JAKi therapy

Показатель	1-я группа (n=7; DAS28 < 2,6)	2-я группа (n=12; ADAS > DAS28 > 2,6)	3-я группа (n=9; без существенной динамики DAS28)	p
	до лечения	до лечения	до лечения	
	через 3 мес	через 3 мес	через 3 мес	
Возраст, годы	53 [36; 51]	61,5 [56; 68]	40 [29; 55]	
Длительность РА, мес	33 [16; 143,5]	24 [10,5; 54]	24 [11; 51]	
СРБ, мг/мл	1,5 [4,4; 43]	27,6 [14,6; 40,3]	17,5 [6,9; 48,4]	0,08
СОЭ, мм	26 [22; 62]	32 [18; 42,5]	38 [22; 49]	0,62
DAS28	5,04 [4; 5,5]	5,77 [5,0; 6,4]	5,4 [4,6; 6,1]	<0,001*
ΔDAS28	3,08	1,92	0,25	
ЧПС	7 [3; 9]	8,5 [6,5; 10]	9 [3; 13]	0,001*
ЧБС	5 [3; 9]	10,5 [6; 12,5]	6 [5,5; 14]	0,001*
Примечание. * – статистически значимые различия. Здесь и в табл. 2: данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили]. Для расчета статистической значимости использован t-test Вилкоксона.				



Исходная экспрессия генов у больных, достигших (1) и не достигших (2) ремиссии РА на фоне терапии ТОФА. C — экспрессия исследованных генов у здоровых лиц (контроль). * — статистически значимые различия (U-test Манна–Уитни)

Initial gene expression in patients who achieved (1) and did not achieve (2) remission of RA during TOFA therapy. C — expression of the studied genes in healthy individuals (control). * — statistically significant differences (Mann–Whitney U-test)

далось более выраженное ($p < 0,05$) снижение активности заболевания по DAS28, ЧПС и ЧБС по сравнению с пациентами не ответившими на лечение, у которых выявлены статистически значимое уменьшение ЧПС и тенденция к снижению ЧБС ($p = 0,07$). Однако по уровню СРБ ($p \geq 0,06$) и СОЭ ($p \geq 0,06$) статистически значимых различий между группами на фоне лечения не обнаружено, хотя наблюдалась тенденция ($p = 0,06$) к снижению этих показателей в 1-й группе и к повышению СОЭ ($p = 0,06$) в 3-й группе (см. табл. 1).

Ассоциация экспрессии генов с активностью заболевания до и после терапии *иJAK*. У больных РА не выявлено статистически значимых изменений уровней всех исследованных генов до и через 3 мес терапии ТОФА, но эти показатели оказались значительно более высокими, чем в контрольной группе.

Вместе с тем до начала терапии ТОФА экспрессия генов *SDHB* и *PKM2* у больных, достигших ремиссии, была значительно ниже ($p < 0,05$), чем у больных 2-й и 3-й групп (см. рисунок). Для остальных исследованных генов обнаружена тенденция сохранялась, однако была статистически значимой.

Кроме того, у больных 1-й группы на фоне лечения ТОФА экспрессия всех исследованных генов имела тенден-

цию к увеличению, тогда как в 3-й группе — к уменьшению (табл. 2), но различия оказались статистически незначимы.

Обсуждение. В настоящее время благодаря внедрению инновационных методов лечения отмечены значительные успехи в подавлении симптомов и достижении ремиссии РА. Вместе с тем излечение заболевания, которое предполагает полное отсутствие манифестации клинических и субклинических проявлений, рецидивов, прогрессирования и, как следствие, полное прекращение терапии, остается сложной задачей [19]. Для ее решения необходимо понять базовые механизмы, которые являются источниками непрерывного воспаления при РА. В качестве скрытых причин сохранения потенциальной возможности активации РА у больных, достигших ремиссии, предполагается исследовать нарушения в адаптивной иммунной системе, синовиальных клетках, а также факторов, непосредственно не связанных с суставами, например функции слизистых оболочек и нейроэндокринных показателей [19]. Кроме того, одной из причин могут быть метаболические нарушения, обусловленные продукцией и перераспределением энергии в клетках больных РА, что было показано в настоящем исследовании: улучшение состояния пациентов на фоне применения *иJAK* было связано с изменением функционирования путей получения энергии в форме АТФ. В частности, изучение экспрессии генов, отвечающих за продукцию энергии в гликолизе и цикле Кребса, в клетках крови больных РА перед началом терапии ТОФА выявило связь между состоянием энергетического потенциала клеток крови и эффективностью лечения. Так, в результате терапии *иJAK* ремиссии достигали больные (1-я группа), имеющие значительно более низкую исходную экспрессию генов *PKM2* и *SDHB*, регулирующих продукцию АТФ в гликолизе и цикле Кребса соответственно. Полученные результаты согласуются с данными о том, что сигнальный путь *JAK-STAT* связан с метаболическими путями продукции и использования энергии, так как активация *AMPK*, главного регулятора содержания АТФ в клетке, способна блокировать *JAK-STAT*-зависимые провоспалительные сигнальные пути [20]. Эти данные могут быть использованы для прогнозирования ответа на терапию с целью предотвращения нежелательных явлений, обусловленных неэффективностью лекарственного средства у больных, которые не способны ответить на лечение [21].

Кроме того, наши результаты подтверждают ранее представленные свидетельства того, что ингибирование пути *JAK-STAT* изменяет митохондриальную функцию клеток [16]. Однако, в отличие от культуры синовиальных эксплантатов *in vitro* [16], клетки крови больных РА по-разному отвечали на терапию. В частности, у больных, достигших ремиссии, экспрессия генов, отвечающих за продукцию АТФ

Таблица 2. Изменение экспрессии генов гликолиза и цикла Кребса у больных РА, достигших ремиссии и рефрактерных к терапии *иJAK*
Table 2. Changes in the expression of glycolysis and Krebs cycle genes in RA patients who have achieved remission and are refractory to *JAKi* therapy

Ген	1-я группа (n=7; DAS28 <2,6)		p	3-я группа (n=9; без существенной динамики DAS28)		p
	до лечения	через 3 мес		до лечения	через 3 мес	
<i>SDHB</i>	2,53 [2,0; 3,48]	9,24 [3,33; 267,5]	0,07	38,5 [9,87; 55]	6,0 [2,67; 25,93]	0,19
<i>PKM2</i>	2,24 [1,63; 5,15]	18,9 [3,68; 259,2]	0,15	48,66 [39; 8,46]	12,22 [3,1; 27]	0,07
<i>SOD1</i>	1,55 [0,69; 7,3]	4,05 [1,92; 220]	0,15	36,1 [0,42; 44,77]	8,21 [1,04; 9,99]	0,08
<i>UCP2</i>	1,84 [0,77; 4,51]	26,45 [4,1; 253]	0,06	3 [2,5; 3,94]	0,5 [0,3; 0,7]	0,15

в гликолизе и цикле Кребса, незначительно увеличивалась в процессе терапии иЯК. Это может указывать на то, что нормализация метаболизма сопряжена с увеличением выработки энергии в форме АТФ, поскольку ранее сообщалось, что Т-лимфоциты больных РА продуцируют недостаточное количество АТФ [17]. Вероятно, сохранение способности увеличивать продукцию АТФ для обеспечения нормального функционирования Т-лимфоцитов может приводить и к нормализации состояния больного. Не исключено, что у не ответивших на терапию пациентов (3-я группа), у которых экспрессия этих генов имела тенденцию к снижению, метаболизм находится на пределе активности и дальнейшее его повышение невозможно.

Кроме того, у всех обследованных нами больных РА наблюдалось уменьшение ЧПС и ЧБС, включая не ответивших на лечение, у которых воспалительная активность из-

менялась очень незначительно, что объясняется ранее отмеченной ассоциацией между действием иЯК и снижением показателей боли, обусловленной как воспалением, так и рядом других причин [22].

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что ответ на терапию иЯК связан с состоянием энергетического метаболизма клеток крови больных РА. При этом по экспрессии генов *PKM2* и *SDHB*, вероятно, можно будет прогнозировать ответ пациента на терапию иЯК, но для этого необходимо подтверждение полученных результатов на большей когорте больных РА. Дальнейшие исследования нарушений энергетического метаболизма в клетках крови при РА в ответ на действие лекарственных средств позволят выявить внутренние «драйверы» воспалительных процессов при данном заболевании, что будет способствовать поиску путей для его полного излечения.

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

- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990 May 3;322(18):1277-89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805.
- Vivar N, van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014 May 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. eCollection 2014.
- Tarp S, Furst DE, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 1; 56(3):417-25. doi: 10.1093/rheumatology/kew442.
- Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 13;20(1):147. doi: 10.1186/s13075-018-1645-5.
- Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):966-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212862. Epub 2018 Mar 27.
- Melville AR, Kearsley-Fleet L, Buch MH, Hyrich KL. Understanding Refractory Rheumatoid Arthritis: Implications for a Therapeutic Approach. *Drugs*. 2020 Jun; 80(9):849-57. doi: 10.1007/s40265-020-01309-9.
- Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):707-13. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.023. Epub 2011 May 5.
- Straub RH, Cutolo M, Buttgeit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010 Jun; 267(6):543-60. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x. Epub 2010 Jan 28.
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
- Speirs C, Williams JJ, Riches K, et al. Linking energy sensing to suppression of JAK-STAT signalling: A potential route for repurposing AMPK activators? *Pharmacol Res*. 2018 Feb;128:88-100. doi: 10.1016/j.phrs.2017.10.001. Epub 2017 Oct 13.
- Gao W, McCormick J, Connolly M, et al. Hypoxia and STAT3 signalling interactions regulate proinflammatory pathways in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1275-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204105. Epub 2014 Feb 13.
- Jung JE, Lee HG, Cho IH, et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J*. 2005 Aug;19(10):1296-8. doi: 10.1096/fj.04-3099je. Epub 2005 May 26.
- Shirai T, Nazarewicz RR, Wallis BB, et al. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease. *J Exp Med*. 2016 Mar 7;213(3):337-54. doi: 10.1084/jem.20150900. Epub 2016 Feb 29.
- Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028. Epub 2014 Nov 14.
- Strand V, Kremer JM, Gruben D, et al. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):592-8. doi: 10.1002/acr.23004.
- McGarry T, Orr C, Wade S, et al. JAK/STAT Blockade Alters Synovial Bioenergetics, Mitochondrial Function, and Proinflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Dec; 70(12):1959-70. doi: 10.1002/art.40569. Epub 2018 Oct 27.
- Weyand CM, Wu B, Goronzy JJ. The metabolic signature of T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Mar;32(2):159-67. doi: 10.1097/BOR.0000000000000683.
- Tchetina EV, Poole AR, EM Zaitseva, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
- Schett G, Tanaka Y, Isaacs JD. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Mar;17(3):135-44. doi: 10.1038/s41584-020-00543-5.
- Rutherford C, Speirs C, Williams JLL, et al. Phosphorylation of Janus kinase 1 (JAK1) by AMP-activated protein kinase (AMPK) links energy sensing to anti-inflammatory signaling. *Sci Signal*. 2016 Nov 8;9(453):ra109. doi: 10.1126/scisignal.aaf8566.
- Liu D, Yuan N, Yu G, et al. Can rheumatoid arthritis ever cease to exist: a review of various therapeutic modalities to maintain drug-free remission? *Am J Transl Res*. 2017 Aug 15;9(8):3758-75. eCollection 2017.
- Simon LS, Taylor PC, Choy EH, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb;51(1):278-84. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2021/26.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (Project № AAAA-A19-11-9021190145-2). 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 with financial support from the Ministry of Education and Science of Russia within scientific topic № AAAA-A19-11-9021190145-2. 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.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Сатыбалдыев А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3446-1157>

Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.², Пальшина С.Г.³, Торгашина А.В.¹, Сокол Е.В.¹,
Хван Ю.И.¹, Родионова Е.Б.⁴, Сафонова Т.Н.⁵, Некрасова Т.П.⁶

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

²АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ³ООО «Ревмоцентр», Москва; ⁴ООО «Лечебный центр», Москва;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; ⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

(Сеченовский университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;

³Россия, 107140, Москва, Нижняя Красносельская ул., 4; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 15/1;

⁵Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ⁶Россия, 119021, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель настоящего исследования — определить частоту, спектр и тяжесть течения поражений печени у позитивных по антицентромерным антителам (АЦА) пациентов с болезнью Шёгрена (БШ).

Пациенты и методы. У 37 (31%) из 119 включенных в исследование АЦА-позитивных пациентов с БШ при обследовании выявлены признаки поражения печени, 3 из них были исключены из исследования (у 2 имелась желчнокаменная болезнь, у 1 — вирусный гепатит В). Признаки аутоиммунного поражения печени обнаружены у 34 (28,6%) больных, большинство из которых были серопозитивны по антимитохондриальным антителам (АМА). Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ) устанавливался согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Причина холестаза у 5 (14,7%) пациентов осталась неуточненной.

Результаты и обсуждение. АМА обнаружены у 73,5% пациентов, повышение уровня IgM — у 57,6%. Клинически поражение печени в большинстве случаев характеризовалось бессимптомным медленно прогрессирующим течением, как правило, без выраженного нарастания симптомов в динамике. Признаки цирроза выявлены у 14,7% пациентов. На основании клинико-лабораторно-морфологических проявлений ПБХ диагностирован у 21 больного, у 4 из которых также имелся перекрестный синдром с АИГ. АМА-негативный ПБХ установлен у 3 пациентов и изолированный АИГ — у 1. В большинстве случаев определялась I гистологическая стадия ПБХ. При динамическом наблюдении, медиана которого составила 7 лет (мин. 2 года, макс. 15 лет), у 7 пациентов с I стадией ПБХ и у 7 АМА-позитивных больных без функциональных нарушений печени в течение всего периода наблюдения клинического и лабораторно-инструментального прогрессирования поражения печени не отмечено. В связи с этим сделано предположение, что у данных пациентов имеется эпителиит билиарных протоков как проявление железистых поражений при БШ, а не истинный ПБХ. **Заключение.** Аутоиммунные поражения печени выявляются у 28,6% АЦА-позитивных пациентов с БШ, у большинства из них с одинаковой частотой (41,2%) развиваются эпителиит билиарных протоков в рамках БШ либо сочетание БШ с ПБХ, реже диагностируется перекрестный синдром ПБХ/АИГ. ПБХ/эпителиит билиарных протоков в рамках БШ у АЦА-позитивных пациентов в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением и редко приводит к развитию цирроза печени.

Ключевые слова: антицентромерные антитела; болезнь Шёгрена; системная склеродермия; первичный билиарный холангит; эпителиит билиарных протоков; аутоиммунный холангит.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; boda92@inbox.ru

Для ссылки: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. Современная ревматология. 2021;15(3):27–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-27-34

Autoimmune liver damage in patients with primary Sjogren's syndrome associated with anticentromeric antibodies

Chalcev B.D.¹, Vasiliev V.I.², Palshina S.G.³, Torgashina A.V.¹, Sokol E.V.¹, Khvan J.I.¹,
Rodionova E.B.⁴, Safonova T.N.⁵, Nekrasova T.P.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²JSC Group of companies MEDSI, Moscow;

³«Rheumocenter» LLC, Moscow; ⁴«Lechebnyy Tsent» LLC, Moscow; ⁵Research Institute of eye diseases, Moscow;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia;

³4, Nizhniaya Krasnoselskaya, Moscow 107140, Russia; ⁴15/1, Timura Frunze str., Moscow 119021, Russia; ⁵11A, B, Rossolimo str., Moscow 119021, Russia; ⁶8, Trubetskaya Str., Build 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to determine the frequency, spectrum and severity of liver affection in anti-centromere antibodies (ACA) positive patients with primary Sjogren's syndrome (pSS).

Patients and methods. 119 ACA-positive patients with pSS were included in the study, 37 (31%) of them had signs of liver damage, 3 of these patients were excluded from the study (2 had cholelithiasis, 1 had viral hepatitis B). Signs of autoimmune liver damage were found in 34 (28.6%) patients, most of them were seropositive for antimitochondrial antibodies (AMA). The diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) was established according to the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver. In 5 (14.7%) patients the cause of cholestasis remained unspecified.

Results and discussion. AMA were found in 73.5% of patients, elevated serum IgM levels — in 57.6%. Clinically liver damage in most cases was characterized by an asymptomatic, slowly progressive course without a dramatic increase of symptoms over time. Liver cirrhosis was found in 14.7% of patients. According to clinical, laboratory and morphological manifestations, PBC was diagnosed in 21 patients, 4 of them also had a cross syndrome with AIH. AMA-negative PBC was found in 3 patients and isolated AIH — in 1. In most cases, histological stage I of PBC was detected. During follow-up, median of 7 years (range from 2 to 15 years), in 7 patients with stage I PBC and in 7 AMA-positive patients without functional liver disorders no clinical, laboratory or instrumental progression of liver damage was noted. In this regard, it was suggested that these patients have epitheliitis of the biliary ducts as manifestation of glandular affection in pSS, and not true PBC.

Conclusion. Autoimmune liver lesions are detected in 28.6% of ACA-positive patients with pSS, most (41.2%) of them develop epitheliitis of the biliary ducts as pSS manifestation or a combination of pSS with PBC (with the same frequency), less often PBC / AIH cross syndrome is diagnosed. PBC / pSS-related epitheliitis of the biliary ducts in ACA-positive patients is characterized by a slowly progressive asymptomatic course in most cases and rarely leads to the development of liver cirrhosis.

Keywords: anti-centromere antibodies; primary Sjogren's syndrome; systemic sclerosis; primary biliary cholangitis; biliary ducts epitheliitis; autoimmune cholangitis.

Contact: Bogdan Dmitrievitch Chalcev; boda92@inbox.ru

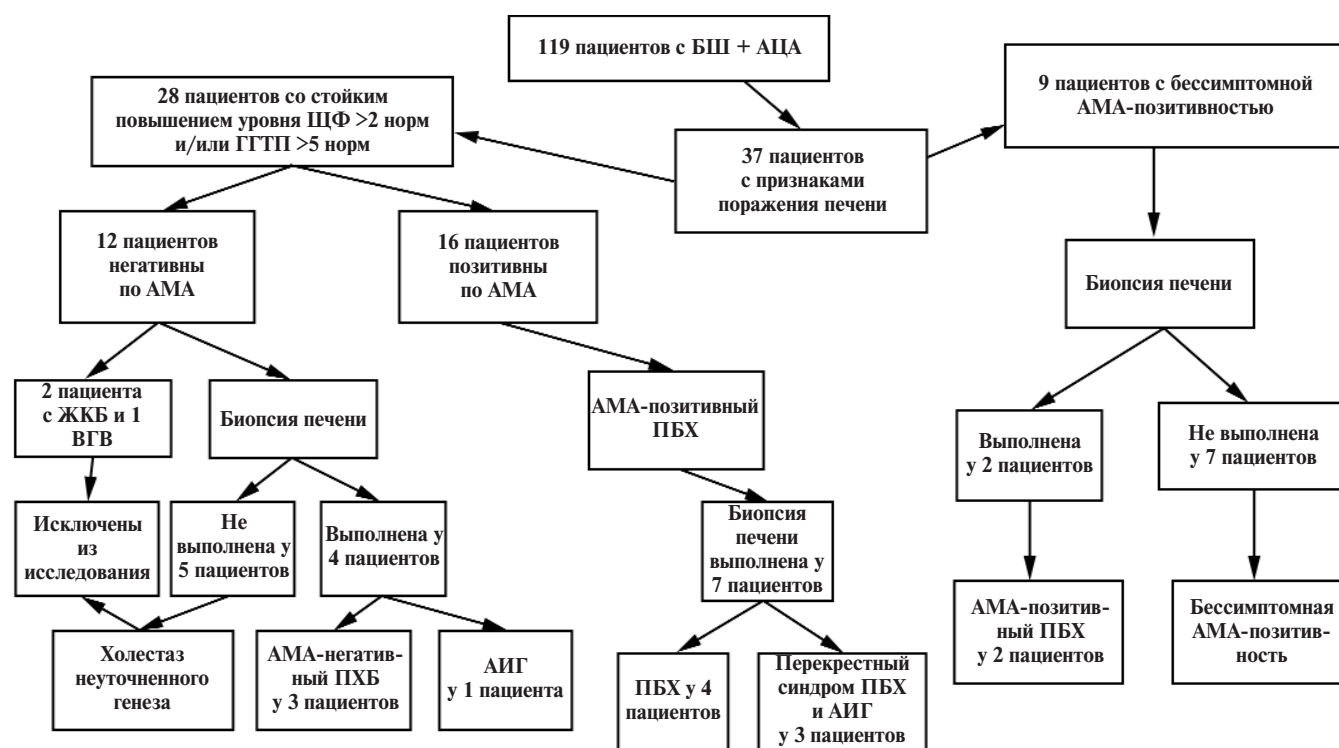
For reference: Chalcev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, et al. Autoimmune liver damage in patients with primary Sjogren's syndrome associated with anticentromeric antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):27–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-27-34

Клинические и биохимические признаки повреждения печени при болезни Шёгрена (БШ) обнаруживаются в 5–27% случаев [1–4]. Наиболее частыми причинами поражения этого органа у пациентов с БШ являются стеатогепатит, лекарственный и вирусные гепатиты, а также аутоиммунные заболевания печени и желчных протоков [5]. По данным исследования М. Кита и соавт. [6], нарушения функции печени выявлялись у 26,2% больных БШ и в большинстве случаев были связаны с развитием первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ). Показано, что при поражении печени статистически значимо чаще встречались дискретный крапчатый тип свечения антинуклеарного фактора (АНФ) и высокие титры антицентромерных антител (АЦА). Это позволило сделать вывод о том, что при БШ, ассоциированной с АЦА, повышен риск развития аутоиммунных заболеваний печени. В дальнейшем данный факт был подтвержден и в других исследованиях [7]. АЦА часто ассоциируются с лимитированной формой системной склеродермии (ССД) [8, 9], а также в 3–27% случаев встречаются при БШ, обуславливая повышенный риск возникновения ССД и аутоиммунных поражений печени [10, 11]. В то же время при ПБХ эти антитела нередко (до 30% случаев) обнаруживаются у пациентов без признаков ССД [12–15], особенно с низкими титрами антимитохондриальных антител (АМА) или их отсутствием [13], при этом АМА имеют место у 95% больных с ПБХ [16, 17]. По одним данным, выявление АЦА при ПБХ расценивается как прогностически благоприятный маркер, указывающий

на более легкое поражение печени по сравнению с АЦА-негативностью [13, 18], по другим — у АЦА-позитивных больных чаще развивается портальная гипертензия [19, 20] и отмечается более быстрое прогрессирование печеночной недостаточности [21]. В свою очередь, частота выявления синдрома Шёгрена (СШ) у пациентов с ПБХ варьируется от 3,5 до 100% [22–30]. Было показано, что при сочетании ПБХ с БШ/СШ поражение печени протекает легче и прогрессирует медленнее [26, 27, 31]. В то же время уровень смертности у таких пациентов выше, чем у больных с изолированным ПБХ [32]. В ранее опубликованных работах, в которых описано сочетание ПБХ и ССД, частота ССД при ПБХ колебалась от 1 до 20% [30, 33, 34]. С. Salliot и соавт. [35] сочетание ПБХ с ССД и СШ наблюдали в 40% случаев. По данным клиники Мейо, у 84% больных с ПБХ имеются другие аутоиммунные заболевания, из которых на долю ССД приходится 18% [36]. В мексиканской когорте пациентов с ПБХ в 34,5% случаев были обнаружены АЦА, при этом СШ диагностирован у 29,5%, ССД — у 16,6% больных [16].

Цель настоящего исследования — определить частоту, спектр и тяжесть течения поражений печени у АЦА-позитивных пациентов с БШ.

Пациенты и методы. В исследование было включено 119 АЦА-позитивных пациентов с БШ, удовлетворявших отечественным критериям БШ 2001 г. [37]. АЦА определяли с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием клеток линии Нер2, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА, антитела к CENP-B).



Частота и характер поражений печени у АЦА-позитивных пациентов с БШ
Frequency and type of liver damage in ACA-positive patients with pSS

Всем пациентам проводились стандартные иммунологическое, стоматологическое, офтальмологическое и другие виды обследований с целью диагностики железистых и внежелезистых проявлений БШ, а также сочетанных ревматических заболеваний. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки результатов общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, выявления АМА-M2 и других маркеров аутоиммунных заболеваний печени (SLA/LP, ASMA, LKM-1, gp210, sp100) методом иммуноблота и/или ИФА, а также морфологического исследования биоптатов печени, которое проводилось на кафедре патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Из 119 пациентов, включенных в исследование, у 37 (31%) были выявлены признаки поражения печени (см. рисунок): у 28 (75,7%) — холестаз по данным биохимического анализа крови (повышение уровня щелочной фосфатазы — ЩФ — >2 норм и/или гамма-глутамилтранспептидазы — ГГТП — >5 норм); у 9 (24,3%) — значимое повышение уровня АМА без отклонений в биохимическом анализе крови. Большинство больных (68,9%) не имели признаков поражения печени.

Из 28 пациентов с признаками стойкого холестаза 16 (57,1%) имели высокие уровни АМА и, согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [17], Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [38], им установлен диагноз ПБХ. В дальнейшем 7 из них проведена биопсия печени с целью уточнения стадии ПБХ и исключения перекрестного синдрома с АИГ. Остальные 12 больных с признаками холестаза были АМА-негативны:

из них 3 были исключены из исследования — у 2 выявлена желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и у 1 — вирусный гепатит В (ВГВ); 4 пациентам проведена биопсия печени, по результатам которой в 3 случаях установлен АМА-негативный ПБХ, в 1 — АИГ; у 5 — диагноз трактовался как холестаз неуточненного генеза.

Из 9 пациентов с бессимптомным повышением уровня АМА 2 была выполнена биопсия печени и установлен диагноз ПБХ.

Таким образом, у 37 (31%) из 119 пациентов диагностирована ССД в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [39]; 34 (28,6%) имели аутоиммунный характер поражения печени.

Результаты. По данным иммунологического исследования, большинство (73,5%) больных были АМА-позитивными, у всех выявлены высокие титры АНФ, преимущественно центромерного свечения, и только у 6 больных обнаружен антимитохондриальный тип свечения (табл. 1). Более чем у половины пациентов определялось повышение сыровоточного уровня IgM. Отмечены единичные случаи гипергаммаглобулинемии, обусловленной увеличением уровня IgM, тогда как уровень IgG оставался в пределах нормы, за исключением 2 больных, у которых впоследствии был установлен диагноз перекрестного синдрома ПБХ/АИГ, а также цитопении, связанной с гиперспленизмом на фоне прогрессирующего цирроза печени либо носившей аутоиммунный характер. У небольшого числа пациентов имелось нарушение синтетической функции печени, которое ассоциировалось с тяжелым ее поражением на фоне цирроза.

Поражение печени у большинства АЦА-позитивных пациентов с БШ характеризовалось бессимптомным тече-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Лабораторные нарушения у АЦА-позитивных пациентов с БШ и аутоиммунным поражением печени
Table 1. Laboratory characteristics of ACA-positive patients with pSS and autoimmune liver damage

Признак	Число пациентов абс.	%
АМА (>10 ЕД/мл)	25/34	73,5
АНФ Нер2 (>1/320)	34/34	100
Гипергаммаглобулинемия (>18%)	6/34	17,6
Повышение уровня IgG	3/33	9
Повышение уровня IgM	19/33	57,6
Повышение уровня IgA	9/33	27,3
Повышение уровня СРБ (>5 мг/л)	5/34	14,7
Анемия (<120 г/л)	4/34	11,8
Лейкопения (<4·10 ⁹ /л)	6/34	17,6
Тромбоцитопения (<100·10 ⁹ /л)	5/34	14,7
Повышение уровня АЛТ (>2 норм)	19/34	55,9
Повышение уровня АСТ (>2 норм)	19/34	55,9
Повышение уровня ЩФ (>2 норм)	23/34	67,6
Повышение уровня ГГТП (>5 норм)	25/34	73,5
Повышение уровня общего билирубина (>21 мкмоль/л)	11/34	32,4
Повышение уровня общего холестерина (>5,3 ммоль/л)	16/32	50
Снижение уровня альбумина (<35 г/л)	6/34	17,6
Снижение ПТИ (<60%)	3/34	8,8

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс.

нием (табл. 2). При динамическом наблюдении, медиана которого составила 3 года (мин. 1 год, макс. 18 лет), выраженного прогрессирования функциональной недостаточности печени не отмечено. Признаки цирроза выявлены у 5 (14,7%) больных. На основании клинико-лабораторных и морфологических данных у 18 пациентов диагностирован АМА-позитивный ПБХ, из них у 4 имелся перекрестный синдром с АИГ, который в 3 случаях был установлен на основании результатов биопсии печени, в 1 – по данным клинико-лабораторной картины. АМА-негативный ПБХ выявлен у 3 больных, изолированный АИГ – у 1 пациентки при морфологическом исследовании биоптатов печени. Также признаки ПБХ имели 2 из 9 бессимптомных АМА-позитивных пациентов, которым была проведена биопсия печени.

Холестаз неуточненного генеза установлен у 5 АМА-негативных больных после исключения ЖКБ, лекарственного или вирусного гепатитов и стеатогепатита. Поскольку им не проводилась биопсия печени, нельзя исключить, что у них был АМА-негативный ПБХ.

Таким образом, биопсия печени, выполненная у 13 пациентов, позволила диагностировать ПБХ в 12 случаях,

Таблица 2. Клиническая характеристика поражений печени у АЦА-позитивных пациентов с БШ
Table 2. Clinical characteristics of liver damage in ACA-positive patients with pSS

Признак	Число пациентов абс.	%
Боль/тяжесть в правом подреберье	7/34	20,6
Желтуха	3/34	8,8
Кожный зуд	5/34	14,7
Гепатомегалия	13/34	38,2
Спленомегалия	6/34	17,6
Печеночная энцефалопатия	2/34	5,9
Асцит	1/34	2,9
ВРВП	3/34	8,8
Портальная гипертензия	5/34	14,7
Остеопороз	8/12	66,6
Цирроз (класс по Чайлд-Пью), в том числе:	5/34	14,7
А	2/5	40
В	2/5	40
С	1/5	20

Примечания: ВРВП – варикозное расширение вен пищевода.

в том числе в 3 – перекрестный синдром с АИГ и в 1 – изолированный АИГ.

В остальных 9 наблюдениях диагноз ПБХ (в 1 случае в сочетании с АИГ) установлен только на основании клинических и лабораторных данных. При гистологическом исследовании у 7 пациентов обнаружены признаки ПБХ I стадии, у 1 – ПБХ II стадии, у 4 – ПБХ III стадии.

При динамическом наблюдении, медиана которого составила 7 лет (мин. 2 года, макс. 15 лет), у 7 пациентов с I стадией ПБХ (повторная биопсия не выполнялась) и 7 АМА-позитивных больных без функциональных нарушений печени прогрессирования поражения печени по данным лабораторно-инструментального обследования не отмечено. В связи с этим мы полагаем, что у данных пациентов имеется не истинный ПБХ, а эпителиит билиарных протоков, который является проявлением железистых поражений при БШ.

Обсуждение. Высокая распространенность ПБХ при БШ и наоборот может свидетельствовать о том, что они имеют общие этиопатогенетические механизмы. Оба заболевания отмечаются преимущественно у женщин перименопаузального возраста [5]. Патогенетическим субстратом как БШ, так и ПБХ является хронический деструктивный иммуноопосредованный эпителиит, развивающийся в слюнных/слезных железах или желчных протоках [40]. ПБХ и БШ ассоциированы с гиперактивностью В-клеточного звена иммунитета, проявляющейся выработкой высокоспецифичных аутоантител (анти-Ro/La и АМА), повышением сыровоточных уровней BAFF (B-cell Activating Factor belonging to the TNF Family) и IgM [40, 41] и частым сочетанием с лимитированной формой ССД и АЦА [10, 11, 34], что было подтверждено и в нашем исследовании, в ко-

тором треть пациентов имели признаки ССД. Гистологическая и иммуногистохимическая картина поражения слюнных желез и печени при данных заболеваниях во многом схожа и характеризуется лимфоидной инфильтрацией протокового эпителия с преобладанием CD4-позитивных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [41]. Некоторые исследователи, обосновывая свои предположения множеством общих черт БШ и ПБХ, считают, что оба заболевания являются различными проявлениями одного и того же аутоиммунного процесса [42, 43], поэтому целесообразно рутинное определение АЦА при ПБХ, а АМА при БШ и ССД [44].

Для установления диагноза ПБХ достаточно обнаружения 2 из 3 критериев: 1) стойкие (>6 мес) биохимические признаки холестаза (ЩФ >2 норм или ГГТП >5 норм); 2) выявление диагностических титров АМА; 3) обнаружение хронического негнойного деструктивного холангита средних и мелких протоков при биопсии печени [17, 38, 45, 46]. Таким образом, биопсия печени необходима только при наличии холестаза у АМА-негативных пациентов, тогда как у АМА-позитивных больных она необязательна, но позволяет оценить стадию и активность воспалительного процесса, а также установить перекрестный синдром с АИГ [17, 38, 47]. Некоторые исследователи предполагают, что АМА являются наиболее специфичными аутоантителами в клинической иммунологии [5]. Однако при БШ АМА встречаются в 22–27% случаев и далеко не всегда у пациентов с нарушением функции печени [18, 48, 49]. В то же время было выявлено, что при длительном динамическом наблюдении АМА-позитивность с высокой долей вероятности прогнозирует прогрессирование в ПБХ [50–53], что подтверждают данные нашего исследования: у 2 пациентов с бессимптомной позитивностью по АМА при биопсии печени выявлена гистологическая картина ПБХ I стадии.

Морфологическим субстратом ПБХ является деструктивный негнойный холангит, гистологические изменения условно подразделены на 4 стадии в зависимости от выраженности и объема патологических изменений [17, 38, 40, 54]. В исследовании Н.М. Moutsopoulos и соавт. [42] у 300 пациентов с БШ в 7% случаев обнаружены признаки поражения печени, протекающего субклинически или бессимптомно с повышением в крови уровня печеночных ферментов; практически все больные были АМА-позитивными. При биопсии печени у 92% АМА-позитивных пациентов выявлены симптомы хронического деструктивного гранулематозного холангита с поражением мелких и средних билиарных протоков без признаков частичных или мостовидных некрозов, идентичного гистологическим изменениям, характерным для I стадии ПБХ. На основании полученных данных автор сделал вывод, что поражение печени при БШ встречается редко, носит субклинический характер, не приводит к формированию цирроза, ассоциированного с АМА, и гистологически соответствует I стадии ПБХ, что подтверждается результатами и нашего исследования. На основании отсутствия признаков цирроза печени у обследованных больных, Н.М. Moutsopoulos [42] предложил использовать термин «аутоиммунный холангит» для обозначения легкого поражения билиарных протоков при БШ и включить его в железистые проявления заболевания. Таким образом, I стадия ПБХ является неспецифическим морфологическим признаком, так как

аналогичные изменения могут характеризовать поражение билиарных протоков при БШ. Следует отметить, что в настоящее время в гепатологии термин «аутоиммунный холангит» имеет четкую дефиницию и обозначает клинико-лабораторно-морфологическую картину ПБХ при отсутствии АМА и наличии антинуклеарных антител [55]. При этом большинство гепатологов считают необоснованным выделение аутоиммунного холангита в качестве самостоятельной нозологической единицы, рассматривая его как АМА-негативную форму ПБХ [56–60]. Поэтому в нашем исследовании клинические случаи непрогрессирующего холестатического поражения печени без признаков формирования цирроза, сопровождающегося гистологическими изменениями, характерными для I стадии ПБХ, мы обозначали как «эпителиит билиарных протоков при БШ». Поскольку естественное течение ПБХ крайне вариабельно – от отсутствия выраженного прогрессирования заболевания в течение нескольких десятилетий до быстрого развития печеночной недостаточности за несколько лет [46], – для проведения четкой границы между эпителиитом билиарных протоков при БШ и медленно прогрессирующей формы «классического» ПБХ требуется длительное динамическое наблюдение таких пациентов. Наши данные сходны с результатами исследования G.S. Hatzis и соавт. [31], в котором ПБХ был выявлен у 6,6% пациентов с БШ, при этом у большинства из них определялась I стадия и отмечалось легкое, медленно прогрессирующее течение заболевания, ни у одного больного за 5,5 лет наблюдения не выявлено признаков цирроза. Ранее при анализе клинико-лабораторных и морфологических изменений печени у 48 пациентов с БШ, позитивных по анти-Ro/La-антителам, АЦА и АМА, имеющих нарушения функции печени, в 34% случаев нами была диагностирована I морфологическая стадия ПБХ [61]. Только более пожилой возраст больных, наличие морфологических изменений, соответствующих >2 стадии ПБХ, перекрестному синдрому с АИГ, и высокие уровни ЩФ отличали сочетание БШ с ПБХ, АИГ и склерозирующим холангитом от эпителиита билиарных протоков при БШ. Отсутствие функциональных нарушений или минимальные нарушения, I стадия ПБХ при биопсии печени, отсутствие прогрессирования нарушений функции печени при длительном динамическом наблюдении больных, получавших анти-В-клеточную терапию, позволили сделать заключение о наличии поражения печени при БШ [61]. Портальная гипертензия, которая часто обнаруживается у пациентов с ПБХ и, как известно, может предшествовать другим признакам цирроза [62], в настоящем исследовании выявлена лишь в 14,7% случаев, что не согласуется с результатами, полученными М. Nakamura и соавт. [19], L. Gao и соавт. [20].

Таким образом, по данным проведенного исследования, у АЦА-позитивных пациентов с БШ аутоиммунное поражение печени выявлено в 28,6% случаев и в одинаковом проценте случаев (41,2%) проявлялось в виде эпителиита билиарных протоков или сочетания с ПБХ. Учитывая представленные в литературе сведения и результаты собственных исследований, указывающие на высокую частоту сочетания БШ, ПБХ и ССД у АЦА-позитивных пациентов, следует рекомендовать обследование этой группы больных с целью исключения данных заболеваний. Сочетание ПБХ с АЦА-позитивной БШ часто ассоциировано с повышением

содержания АМА и IgM, высоким уровнем ЩФ и в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением, редко приводящим к развитию цирроза печени. АМА-позитивность при отсутствии или наличии минимальных функциональных нарушений печени с гистологическими признаками I стадии ПБХ соот-

ветствует эпителииту билиарных протоков при БШ, больные с БШ и ПБХ имеют более выраженные функциональные нарушения и продвинутые стадии поражения печени по данным биопсии, при длительном наблюдении у 14,7% из них могут развиваться различные стадии цирроза печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Whaley K, Goudie RB, Williamson J, et al. Liver disease in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1970 Apr 25;1(7652):861-3. doi: 10.1016/s0140-6736(70)91690-9.
- Webb J, Whaley K, MacSween RN, et al. Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Prospective study using biochemical and serological markers of hepatic dysfunction. *Ann Rheum Dis*. 1975 Feb;34(1):70-81. doi: 10.1136/ard.34.1.70.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome. a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965 May;44:187-231.
- Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002 Dec;56(6):623-9. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01165.x.
- Zeron PB, Retamozo S, Bove A, et al. Diagnosis of Liver Involvement in Primary Sjögren Syndrome. *J Clin Transl Hepatol*. 2013 Dec;1(2):94-102. doi: 10.14218/JCTH.2013.00011. Epub 2013 Dec 15.
- Kita M, Eguchi K, Kawabe Y, Tsuboi M. Abnormal Liver Function in Patients with Sjögren's Syndrome. *Acta Med. Nagasaki*. 1996;41(3-4):31-37.
- Aoki A, Kirino Y, Ishigatsubo Y, et al. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2004 Dec;27(6):397-401. doi: 10.2177/jsci.27.397.
- Гусева НГ. Системная склеродермия. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343-487. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya. Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Systemic scleroderma. Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343-487].
- Hudson M, Mahler M, Pope J, et al. Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):787-94. doi: 10.3899/rheum.111133.
- Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R47. doi: 10.1186/ar2958. Epub 2010 Mar 13.
- Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2013;31(2):272-80. Epub 2013 Jan 18.
- Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum*. 1983 Jul;26(7):914-7. doi: 10.1002/art.1780260714.
- Tojo J, Ohira H, Suzuki T, et al. Clinicolaboratory characteristics of patients with primary biliary cirrhosis associated with CREST symptoms. *Hepatol Res*. 2002 Mar;22(3):187-95. doi: 10.1016/s1386-6346(01)00138-3.
- Himoto T, Tanaka N, Saito A, et al. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Apr;39(2):222-9. doi: 10.1016/j.clinre.2014.08.004. Epub 2014 Sep 15.
- Liberal R, Grant CR, Sakkas L, et al. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Dec;37(6):572-85. doi: 10.1016/j.clinre.2013.04.005. Epub 2013 Jul 19.
- Gonzalez-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Nunez AL, et al. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis. *Rev Gastroenterol Mex*. Apr-Jun 2019;84(2):130-5. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.03.008. Epub 2018 Jul 14.
- Lindor KD, Bowls CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6.
- Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994 Aug;33(8):745-8. doi: 10.1093/rheumatology/33.8.745.
- Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):118-27. doi: 10.1002/hep.21472.
- Gao L, Tian X, Liu B, Zhang F. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2008 Mar;8(1):9-15. doi: 10.1007/s10238-008-0150-6. Epub 2008 Apr 3.
- Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;2(12):1116-22. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00465-3.
- Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun;48(2-3):192-7. doi: 10.1007/s12016-014-8427-x.
- Golding P, Bown R, Mason A, Taylor E. «Sicca Complex» In Liver Disease. *Br Med J*. 1970 Nov 7;4(5731):340-2. doi: 10.1136/bmj.4.5731.340.
- Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E, Fishbein E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1973 Jul;79(1):31-6. doi: 10.7326/0003-4819-79-1-31.
- Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1982 Jun;57(6):365-70.
- Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990 May;11(5):730-4. doi: 10.1002/hep.1840110504.
- Uddenfeldt P, Danielsson A, Forsell A, et al. Features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *J Intern Med*. 1991 Nov;230(5):443-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00470.x.
- Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia*. Summer 1997;12(3):167-70. doi: 10.1007/PL00009532.
- Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1046-9. doi: 10.1136/ard.60.11.1046.
- Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur J Intern Med*. 2019 Jan;59:1-7. doi: 10.1016/j.ejim.2018.10.014. Epub 2018 Oct 22.
- Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzafiris A, et al. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2012-6. Epub 2008 Aug 15.
- Chen CT, Tseng YC, Yang CW, et al. Increased Risks of Spontaneous Bacterial Peritonitis and Interstitial Lung Disease in

- Primary Biliary Cirrhosis Patients With Concomitant Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2537. doi: 10.1097/MD.0000000000002537.
33. Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5131-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5131.
34. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, et al. Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria. *J Rheumatol*. 2017 Jan;44(1):33-39. doi: 10.3899/jrheum.160243. Epub 2016 Oct 15.
35. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):321-6. doi: 10.1093/rheumatology/ke1252. Epub 2006 Jul 28.
36. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2227-34.
37. Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
[Nasonov EL. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p].
38. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):71-102.
[Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of complications of cirrhosis of the liver. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.)].
39. 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. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
40. Selmi C, Gershwin ME. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec;4(2):263-79. doi: 10.1007/s40744-017-0074-2. Epub 2017 Aug 8.
41. Arvaniti P, Zachou K, Lyberopoulou A, et al. Epigenetic Modifications in Generalized Autoimmune Epithelitis: Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis. *Epigenomes*. 2019; 3(3):15. doi: 10.3390/epigenomes3030015
42. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Aug;72(2):162-5. doi: 10.1006/clin.1994.1123.
43. Tsuneyama K, van de Water J, Yamazaki K, et al. Primary biliary cirrhosis an epithelitis: evidence of abnormal salivary gland immunohistochemistry. *Autoimmunity*. 1997;26(1):23-31. doi: 10.3109/08916939709009547.
44. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaou MG, et al. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:976427. doi: 10.1155/2011/976427. Epub 2011 Dec 6.
45. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6.
46. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
47. Dyson J, Jones D. Diagnosis and management of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2014 Apr 1; 3(3):52-5. doi: 10.1002/cld.320. eCollection 2014 Mar.
48. Zurgil N, Bakimer R, Moutsopoulos HM, et al. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) autoantibodies in autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 1992 May; 12(3):201-9. doi: 10.1007/BF00918090.
49. Fujikura S, Davis PA, Prindiville TP, et al. Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis: Presence of autoantibodies to purified mitochondrial 2-OXO acid dehydrogenases. *J Rheumatol*. 1990 Nov;17(11):1453-7.
50. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb; 63(2):123-9. doi: 10.1136/ard.2002.001826.
51. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004 Jun;53(6):865-70. doi: 10.1136/gut.2003.023937.
52. Ramos-Casals M, Sanchez-Tapias JM, Pares A, et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1593-9.
53. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1399-402. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04410-8.
54. Буеверов АО. Холестатические аутоиммунные заболевания печени. Лечебное дело. 2004;(2):14-23.
[Bueverov AO. Cholestatic autoimmune liver diseases. *Lechebnoe delo*. 2004;(2):14-23. (In Russ.)].
55. Бурневич ЭЗ, Арион ЕА. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени. Фарматека. 2009;(2):28-33.
[Burnevich EZ, Arion EA. Variant forms of autoimmune liver diseases. *Farmateka*. 2009;(2):28-33. (In Russ.)].
56. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997 May;25(5):1090-5. doi: 10.1002/hep.510250507.
57. Kim WR, Poterucha JJ, Jorgensen RA, et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. *Hepatology*. 1997 Jul;26(1):22-6. doi: 10.1002/hep.510260103.
58. Nakanuma Y, Harada K, Kaji K, et al. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis negative for antimitochondrial antibodies. *Liver*. 1997 Dec;17(6):281-7. doi: 10.1111/j.1600-0676.1997.tb01033.x.
59. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, Ishak KG. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci*. 1995 Jun;40(6):1232-42. doi: 10.1007/BF02065530.
60. Kaserer K, Exner M, Mosberger I, et al. Characterization of the inflammatory infiltrate in autoimmune cholangitis. A morphological and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 1998 Mar;432(3):217-22. doi: 10.1007/s004280050158.
61. <https://livertree.easl.eu/easl/2015/london/108718/svetlana.palshina.association.of.autoimmune.hepatobiliary.diseases.with.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D379672>
62. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *J Autoimmun*. 2012 Aug;39(1-2):34-42. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.005. Epub 2011 Dec 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2021/25.04.2021/27.04.2021

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.

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Васильев В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4350-1166>

Пальшина С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3898-9769>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Родионова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>

Сафонова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>

Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Губарь Е.Е.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Глухова С.И.¹,
Василенко Е.А.², Василенко А.А.³, Кузнецова Н.А.⁴,
Патрикеева И.М.⁵, Насонов Е.Л.^{1,6}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; ³ГБОУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород; ⁴МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург; ⁵ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³173008, Россия, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ⁴620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; ⁵625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ⁶119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2.

Цель исследования — сравнение клинической эффективности таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (тсБПВП) тофацитиниба (ТОФА) и генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α) адалимумаба (АДА) у больных псориатическим артритом (ПсА) в реальной клинической практике по данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Пациенты и методы. В исследование включено 77 больных ПсА (43 мужчины и 34 женщины), соответствовавших критериям CASPAR и наблюдавшихся в Общероссийском регистре. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. В 1-ю группу, в которой назначали таблетированный ТОФА по 5 мг 2 раза в день, вошел 41 пациент: 24 (58,5%) мужчины и 17 (41,5%) женщин, медиана возраста — 41 [34; 50] год, медиана длительности ПсА — 72 [35; 120] мес. Ко 2-й группе, в которой использовали АДА по 40 мг/2 нед подкожно, отнесены 36 больных: 19 (52,8%) мужчин и 17 (47,2%) женщин, медиана возраста — 44 [34; 51] года, медиана длительности ПсА — 59 [22; 102] мес. Комбинированную терапию, включающую метотрексат (МТ), получали 80,5% пациентов группы ТОФА и 52,8% пациента группы АДА.

У всех пациентов в начале исследования и каждые 6 мес оценивали активность и эффективность терапии ПсА по DAPSA и критериям минимальной активности болезни — МАБ (число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли ≤ 15 , общая оценка активности болезни больным ≤ 20 мм по визуальной аналоговой шкале, HAQ $\leq 0,5$, энтезиты ≤ 1), динамику BASDAI и BSA. Определяли число больных, достигших ремиссии (DAPSA ≤ 4) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии ТОФА и АДА.

Результаты и обсуждение. До начала терапии в 1-й группе медиана DAPSA составляла 44,2 [37,8; 55,3]: умеренная активность ПсА была у 5 (12,2%), высокая — у 36 (87,8%) больных. Во 2-й группе медиана DAPSA равнялась 35,8 [21,1; 52]: низкая активность выявлена у 3 (8,6%), умеренная — у 11 (31,4%), высокая — у 21 (60%) больного (доступны данные 35 пациентов). Через 6 мес после начала лечения у пациентов 1-й и 2-й групп произошло значимое снижение всех показателей активности ПсА по сравнению с исходными. Медиана DAPSA составила соответственно 11 [4,3; 17,3] и 9,1 [6; 19,6]; ремиссии по DAPSA достигли соответственно 11 (26,8%) и 6 (20,8%) больных, низкой активности — 15 (36,6%) и 13 (44,8%), МАБ — 16 (40%) и 9 (30%). Число пациентов с дактилитом значительно уменьшилось: с 22 (53,7%) до 5 (13,2%) и с 13 (36,1%) до 6 (20%) соответственно в 1-й и 2-й группах. Медиана HAQ снизилась с 1 [0,625; 1,5] до 0,5 [0; 0,875] и с 0,875 [0,5; 1,38] до 0,5 [0; 0,875]; медиана BASDAI — с 6 [4,2; 7] до 1,4 [0,6; 3,2] и с 4,4 [1,9; 5,8] до 3 [0,8; 4,5] соответственно. В 1-й группе число пациентов с BSA $>3\%$ сократилось с 16 (39%) до 8 (26,7%; $p < 0,0225$), а во 2-й группе из-за недостаточного объема данных (5 пациентов) динамику BSA оценить не удалось.

Заключение. Показана сопоставимая эффективность ТОФА и АДА в реальной клинической практике в отношении всех клинических проявлений ПсА: через 6 мес терапии у большинства пациентов с ПсА отмечено достижение МАБ, низкой активности болезни и ремиссии по DAPSA и BASDAI.

Ключевые слова: псориатический артрит; тофацитиниб; адалимумаб; генно-инженерные биологические препараты; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ремиссия; минимальная активность болезни.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ и др. Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2021;15(3):35–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-35-42

Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis

Loginova E. Yu.¹, Korotaeva T. V.¹, Gubar E. E.¹, Korsakova Yu. L.¹, Glukhova S. I.¹, Vasilenko E. A.², Vasilenko A. A.³, Kuznetsova N. A.⁴, Patrikeyeva I. M.⁵, Nasonov E. L.^{1,6}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; ³Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod; ⁴City Clinical Hospital №40, Ekaterinburg; ⁵Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²41, Kirochnaya st., St. Petersburg 191015, Russia;

³14, Pavla Levitta st., Veliky Novgorod 173008, Russia; ⁴189, Volgogradskaya st., Ekaterinburg 620102, Russia;

⁵55, Kotovskogo st., Tyumen 625023, Russia; ⁶8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to compare the clinical efficacy in real clinical practice of the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (sDMARD) tofacitinib (TOFA) and the biologic DMARD (bDMARD), an inhibitor of tumor necrosis factor alpha (TNF α), adalimumab (ADA) in patients with psoriatic arthritis (PsA), included in the Russian nationwide register of patients with PsA.

Patients and methods. The study included 77 patients with PsA (43 men and 34 women) who met the CASPAR criteria and were observed in the Russian nationwide register. Patients were divided into two groups depending on the treatment. Group 1, in which oral TOFA was prescribed, 5 mg 2 times a day, included 41 patients: 24 (58.5%) men and 17 (41.5%) women, the median age was 41 [34; 50] years, the median duration of PsA was 72 [35; 120] months. Group 2, in which subcutaneous ADA was used, 40 mg every 2 weeks, included 36 patients: 19 (52.8%) men and 17 (47.2%) women, the median age was 44 [34; 51] years, the median duration of PsA was 59 [22; 102] months. Combination therapy, including methotrexate (MT), received 80.5% of patients in the TOFA group and 52.8% of patients in the ADA group.

At the beginning of the study and every 6 months further, the activity and efficacy of PsA therapy were assessed in all patients according to DAPSA and criteria for minimal disease activity – MDA (number of painful joints ≤ 1 , number of swollen joints ≤ 1 , PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3 , pain score ≤ 15 , patient's general assessment of disease activity ≤ 20 mm on a visual analogue scale, HAQ ≤ 0.5 , enthesitis ≤ 1), dynamics of BASDAI and BSA were also assessed. The number of patients who achieved remission (DAPSA ≤ 4) or MDA (5 criteria out of 7) during therapy with TOFA and ADA was determined.

Results and discussion. Before the start of the therapy in the 1st group, the median DAPSA was 44.2 [37.8; 55.3]; moderate PsA activity was in 5 (12.2%) patients, high in 36 (87.8%) patients. In group 2, the median DAPSA was 35.8 [21.1; 52]; low activity was detected in 3 (8.6%), moderate – in 11 (31.4%), high – in 21 (60%) patients (data from 35 patients was available). 6 months after the start of treatment in patients of the 1st and the 2nd group, there was a significant decrease in all indicators of PsA activity compared to the baseline. The median DAPSA was 11 [4.3; 17.3] and 9.1 [6; 19.6]; remissions according to DAPSA reached 11 (26.8%) and 6 (20.8%) patients, respectively, low activity – 15 (36.6%) and 13 (44.8%), MDA – 16 (40%) and 9 (30%). The number of patients with dactylitis in the 1st and in the 2nd group significantly decreased: from 22 (53.7%) to 5 (13.2%) and from 13 (36.1%) to 6 (20%), respectively. Median HAQ decreased from 1 [0.625; 1.5] to 0.5 [0; 0.875] and from 0.875 [0.5; 1.38] to 0.5 [0; 0.875]; median BASDAI – from 6 [4.2; 7] to 1.4 [0.6; 3.2] and from 4.4 [1.9; 5.8] to 3 [0.8; 4.5], respectively. In group 1, the number of patients with BSA $> 3\%$ decreased from 16 (39%) to 8 (26.7%; $p < 0.225$), and in group 2, due to insufficient data (5 patients), we failed to evaluate BSA dynamics.

Conclusion. In real clinical practice TOFA and ADA both had comparable efficacy on all clinical manifestations of PsA: after 6 months of therapy, most patients with PsA achieved MDA, low disease activity and remission according to DAPSA and BASDAI.

Key words: psoriatic arthritis; tofacitinib; adalimumab; biologic disease-modifying antirheumatic drug; targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug; remission; minimal disease activity.

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, et al. Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):5–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-35-42

Псориазический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-воспалительное заболевание, характеризующееся наличием периферического артрита, энтезита, дактилита, спондилита и псориаза [1]. Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) 2019 г., терапия ПсА включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), такие как метотрексат (МТ), сульфасалазин (СУЛЬФ) и лефлуномид (ЛЕФ); таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), в том числе ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт, ингибитор Янус-киназ (ЯК) тофацитиниб (ТОФА); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23 и ИЛ17 [2]. Назначение тех или иных групп препаратов зависит от доминирующего клинического фенотипа ПсА (поли-, олигоартрит, энтезит, спондилит, псориаз) и его активности, наличия факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, повышение показателей СОЭ/СРБ, структурные повреждения суставов, дактилит, псориаз ногтей) и клинически значимых коморбидных заболеваний (например, увеит, воспалительные заболевания кишечника, кардиоваскулярные заболевания) [2, 3].

Многие годы иФНО α используются в терапии ПсА как эффективные и безопасные препараты. К. Murray и соавт. [4] отметили высокий уровень достижения ремиссии (91,2%) у больных ПсА через 12 лет лечения адалимумабом (АДА) и этанерцептом, которые применялись у большинства у пациентов (61%). Хотя иФНО α остаются «золотым стандартом» лечения ПсА, ряд вопросов пока не решен, в частности проблема «выживаемости» терапии ГИБП. В исследовании А. Haddad и соавт. [5] показано, что одним из наиболее часто назначаемых иФНО α (29% из 2958 случаев применения ГИБП) является АДА, однако через 20 мес терапию ГИБП продолжают 40% пациентов, а через 5 лет — лишь 20%. Отмечено также снижение эффективности 2-й и последующих линий терапии иФНО α , что связано с разными причинами, в том числе с иммуногенностью [6]. Поэтому поиск новых лекарственных средств (ЛС), которые были бы сопоставимы по эффективности с ГИБП и не вызывали ответную продукцию нейтрализующих антител, является актуальным для клинической практики.

В последнее время возможности терапии ПсА значительно расширились, в том числе благодаря появлению нового класса пероральных ЛС — ингибиторов ЯК. ТОФА — первый зарегистрированный в Российской Федерации представитель этого класса, который блокирует преимущественно сигнальные пути ЯК3 и ЯК1 с функциональной селективностью к ЯК2 [7]. Ингибирование ЯК приводит к подавлению продукции важных цитокинов, участвующих в патогенезе ПсА, включая ФНО α , ИЛ17, ИЛ6, ИЛ23 [8, 9], что определяет его клиническую эффективность. Способность ТОФА снижать активность артрита, дактилита, энтезита и сдерживать прогрессирование структурных изменений в суставах продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial) Broaden и OPAL Beyond [10–12] и ряде наблюдательных исследований [13]. В этих исследованиях АДА был препаратом активного сравнения, что позволило доказать сопоставимую эффективность АДА и ТОФА

в отношении всех клинических доменов ПсА. РПКИ прямого сравнения ГИБП и ТОФА пока не проводились.

В связи с этим представляет интерес сравнительный анализ эффективности ТОФА и иФНО α , в частности АДА, в реальной клинической практике, по данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Цель исследования — сравнение клинической эффективности тсБПВП ТОФА и ГИБП АДА через 6 мес терапии у больных активным ПсА в реальной клинической практике по данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Пациенты и методы. В исследование включено 77 больных ПсА (43 мужчины, 34 женщины), соответствовавших критериям CASPAR (2006), наблюдавшихся в Общероссийском регистре пациентов с ПсА. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. В 1-ю группу, получавшую ТОФА по 5 мг 2 раза в день, вошел 41 пациент: 24 (58,5%) мужчины и 17 (41,5%) женщин, медиана возраста — 41 [34; 50] год, длительности ПсА — 72 [35; 120] мес. Во 2-ю группу, в которой назначали АДА по 40 мг/2 нед подкожно, включено 36 больных: 19 (52,8%) мужчин и 17 (47,2%) женщин, медиана возраста — 44 [34; 51] года, длительности ПсА — 59 [22; 102] мес. Больные наблюдались в течение 24 нед и получали в основном комбинированную терапию. В группе ТОФА МТ в различных дозах (7,5–20 мг/нед) принимали 33 (80,5%) пациента, СУЛЬФ (2,0 г/сут) — 4 (9,8%), ЛЕФ (20 мг/сут) — 2 (4,9%). В группе АДА терапию МТ использовали 19 (52,8%) пациентов, СУЛЬФ — 3 (8,3%), ЛЕФ — 1 (2,8%) и не получали БПВП 13 (36,1%) больных.

До лечения, а также через 24 нед после начала терапии ТОФА или АДА проводилось стандартное ревматологическое обследование. Оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли число пальцев с дактилитом, а также число воспаленных энтезисов с помощью Лидского индекса энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI). Оценивали функциональный индекс состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ) и дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Проводили лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови с определением уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, общего холестерина и его фракций, СРБ (в мг/л), гемоглобина, клеточного состава крови и СОЭ (в мм/ч, по Вестергрену).

Активность периферического артрита оценивали по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), активность спондилита — по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Значение DAPSA >28 соответствовало высокой, 15–28 — умеренной, 5–14 — низкой активности, 0–4 — ремиссии. BASDAI ≥ 4 указывал на высокую активность спондилита.

С помощью BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%) определяли площадь псориазического поражения кожи. При BSA >3% рассчитывали индекс распространенности и тяжести псориаза — PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Отмечали наличие или отсутствие псориаза ногтей.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни — МАБ (ЧБС ≤ 1 ,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1). МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев. Определяли количество пациентов, достигших ремиссии/низкой активности ПсА по DAPSA, BASDAI. Для общей оценки эффективности терапии анализировали индивидуальную динамику всех параметров активности ПсА, распространенности псориаза и качества жизни.

Основными критериями включения больных в исследование были умеренная или высокая воспалительная актив-

ность ПсА по индексу DAPSA и недостаточный ответ или плохая переносимость предшествующего лечения сБПВП, и/или тсБПВП, и/или ГИБП.

Пациенты двух групп практически не различались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, длительности ПсА и псориаза, индексу массы тела (ИМТ), степени функциональных нарушений, наличию энтезита и дактилита. Однако в 1-й группе показатели активности периферического артрита, спондилита и псориаза были значимо выше, чем во 2-й группе. Так, на момент включения в ис-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in group 1 and group 2

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=36)	p
Возраст, годы	41 [34; 50]	44 [34; 51]	0,674
Мужской пол, n (%)	24 (58,5)	19 (52,8)	0,611
ИМТ, кг/м ²	27,4 [23,9; 32,6]	27,2 [24,2; 29,9]	0,99
Длительность псориаза, мес	192 [98; 312]	192 [58; 250]	0,317
Длительность ПсА, мес	72 [35; 120]	59 [22; 102]	0,313
ЧПС из 66	11 [8; 16]	7 [3; 13]	0,021
ЧБС из 68	19 [12; 24]	11 [5; 20]	0,0129
Боль по ВАШ, мм	65 [50; 75]	70 [40; 74]	0,59
ОЗП	70 [50; 80]	60 [50; 70]	0,302
ОЗВ	60 [50; 70]	65 [50; 75]	0,492
DAPSA	44,2 [37,8; 55,3]	35,8 [21,1; 52]	0,03
DAPSA, n (%):			
ремиссия	0	0	0,0324
низкая активность	0	3 (8,6)	
умеренная активность	5 (12,2)	11 (31,4)	
высокая активность	36 (87,8)	21 (60); n=35	
BASDAI	6 [4,2; 7]	4,4 [1,9; 5,8]	0,005
HAQ	1 [0,625; 1,5]	0,88 [0,5; 1,38]	0,301
Наличие энтезита, n (%)	27 (65,9)	12 (44,4); n=27	0,0794
LEI + ПФ	1 [0; 2]	1,5 [0,5; 2]	0,79
Наличие дактилита, n (%)	22 (53,7)	13 (36,1)	0,123
СРБ, мг/л	23,4 [5,6; 45]	18,6 [8; 23,2]	0,826
СОЭ, мм/ч	28 [12; 52]	29,5 [20; 41,5]	0,547
BSA >3, n (%)	16 (39)	5 (35,7)	0,786
PASI	14,5 [7; 23,8]	0,7 [0; 13,8]	0,002
DLQI	5 [2; 12]	9 [4; 14]	0,278
Сопутствующая терапия:			
не проводилась	—	13 (36,1)	
МТ	33 (80,5)	19 (52,8)	
ЛЕФ	2 (4,9)	1 (2,8)	
СУЛЬФ	4 (9,8)	3 (8,3)	
ГК	—	4 (11,1)	

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное (здесь и в табл. 2). ПФ — подошвенная фасция; ГК — глюкокортикоиды.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА у пациентов 1-й и 2-й групп через 24 нед лечения
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters of PsA activity in patients of group 1 and group 2 after 24 weeks of treatment

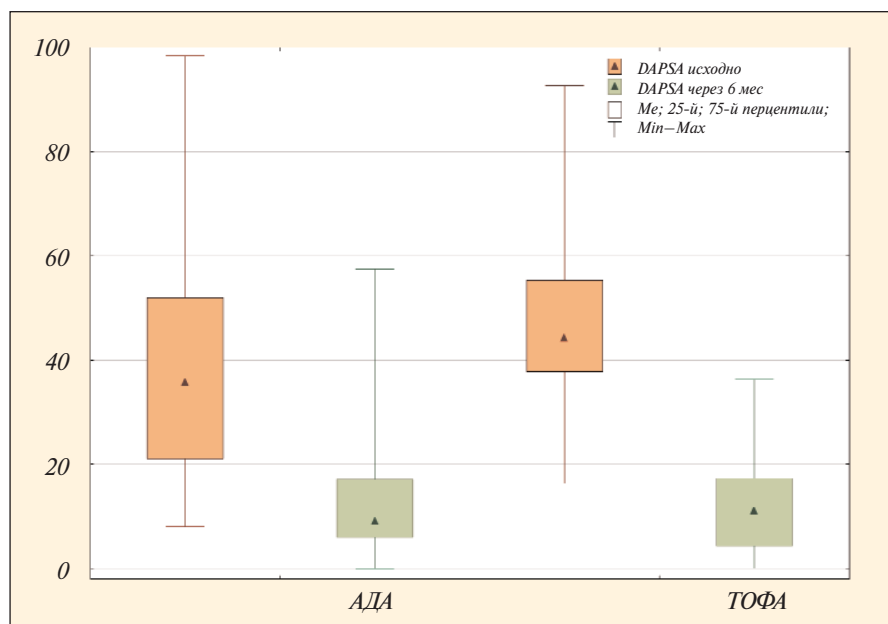
Показатель	1-я группа (n=41)		p	2-я группа (n=36)		p
	исходно	через 24 нед		исходно	через 24 нед	
Боль по ВАШ, мм	65 (50–75)	17 (5–30)	0,001	70 (40–74)	28,5 (10–48)	0,001
ЧПС из 66	11 [8; 16]	1 [0; 3]	0,001	7 [3; 13]	1 [0; 3]	0,001
ЧБС из 68	19 [12; 24]	3 [0; 7]	0,001	11 [5; 20]	3 [1; 7]	0,001
ОЗП	70 [50; 80]	20 [10; 30]	0,001	60 [50; 70]	30 [10; 48]	0,001
ОЗВ	60 [50; 70]	20 [10; 30]	0,001	65 [50; 75]	20 [10; 40]	0,001
DAPSA	44,2 [37,8; 55,3]	11,1 [4,3; 17,3]	0,001	35,8 [21,1; 52]	9,1 [6; 19,6]	0,001
DAPSA, n (%);			0,001			0,001
ремиссия	0	11 (26,8)		0	6 (20,8)	
низкая активность	0	15 (36,6)		3 (8,6)	13 (44,8)	
умеренная активность	5 (12,2)	13 (31,7)		11 (31,4)	5 (17,2)	
высокая активность	36 (87,8)	2 (4,9)		21 (60); n=35	5 (17,2); n=29	
BASDAI	6 [4,2; 7]	1,4 [0,6; 3,2]	0,001	4,4 [1,9; 5,8]	3 [0,8; 4,5]	0,002
BASDAI ≥4	37 (90,2)	6 (14,6)	0,001	16 (53,3); n=30	6 (26,1); n=23	0,046
Наличие энтезита, n (%)	27 (65,9)	12 (30,8)	0,002	12 (44,4); n=27	4 (18,2); n=22	0,052
LEI и ПФ	1 [0; 3]	0 [0; 1,5]	0,001	1,5 [0,5; 2]	0 [0; 1]	0,059
Наличие дактилита, n n (%)	22 (53,7)	5 (13,2)	0,001	13 (36,1)	6 (20); n=30	0,15
BSA >3, n (%)	16 (39)	8 (26,7); n=30	0,225	5 (35,7); n=14	5 (33,3); n=15	0,892
PASI	14,5 [7; 23,8]	5,6 [0; 10,4]	0,006	0,7 [0; 13,8]	0 [0; 0]	0,144
DLQI	5 [2; 12]	2 [0; 4]	0,001	9 [4; 14]	2 [0; 13]	0,221
HAQ	1 [0,625; 1,5]	0,5 [0; 0,875]	0,001	0,875 [0,5; 1,38]	0,5 [0; 0,875]	0,001
СРБ, мг/л	21,3 [5,3; 31,3]	1,9 [0,8; 6,2]	0,001	14,6 [6; 34,2]	1,18 [0,2; 8,3]	0,001
СОЭ, мм/ч	28 [12; 52]	10 [6; 16]	0,001	29,5 [20; 41,5]	16 [8; 20]	0,001

следование медиана индекса DAPSA в 1-й группе составляла 44,2 [37,8; 55,3], при этом у 36 (87,8%) пациентов активность заболевания по DAPSA была высокой (DAPSA >28), а у 5 (12,2%) – умеренной (15 ≤ DAPSA ≤ 28). Во 2-й группе медиана индекса DAPSA исходно составила 35,8 [21,1; 52]: высокая активность отмечена у 21 (60%), умеренная – у 11 (31,4%), низкая (5 ≤ DAPSA ≤ 14) – у 3 (8,6%) пациентов (доступны данные 35 больных). В 1-й группе выявлена высокая активность спондилита по индексу BASDAI (медиана 6 [4,2; 7]). Во 2-й группе активность спондилита была несколько ниже – медиана BASDAI составила 4,4 [1,9; 5,8] (доступны данные 30 больных). Обе группы характеризовались наличием умеренных ограничений при выполнении повседневных действий, о чем свидетельствует значение функционального индекса HAQ, медиана которого составляла 1 [0,625; 1,5] в 1-й группе и 0,88 [0,5; 1,38] – во 2-й группе. Более чем у трети пациентов в группах ТОФА и АДА (39 и 35,7%) наблюдался распространенный псориаз (BSA >3%), при этом площадь поражения и его тяжесть были большими в 1-й группе: медиана PASI – 14,5 [7; 23,8] и 0,7 [0; 13,8] (p=0,002). Общая характеристика больных ПсА, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD), медиану и интерквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]), 95% доверительный интервал (ДИ), Min-Max. Сравнение полученных количественных данных по подгруппам проводили с помощью t-критерия Стьюдента, двустороннего Z-критерия для сравнения долей, критерия Пирсона χ^2 и непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Через 24 нед после начала лечения в обеих группах отмечена положительная динамика почти всех проявлений ПсА, включая артрит, спондилит, дактилит, энтезит и псориаз, значимо снизились основные показатели активности заболевания по сравнению с исходными (табл. 2).

К 24-й неделе терапии в 1-й группе количество пациентов с дактилитом значимо уменьшилось: с 22 (53,7%) до 5 (13,2%; p=0,001), в отличие от 2-й группы, в которой этот показатель снизился с 13 (36,1%) до 6 (20%) и различия были незначимыми (p=0,15). Количество пациентов с энтезитом снизилось в обеих группах, но не достигло статисти-



Сравнительная оценка эффективности ТОФА и АДА по индексу активности DAPSA через 6 мес терапии

Comparative assessment of the effectiveness of TOFA and ADA according to the DAPSA activity index after 6 months of therapy

ческой значимости ($p=0,052$): среди принимавших ТОФА — с 27 (65,9%) до 12 (30,8%), среди получавших АДА — с 12 (44,4%) до 4 (18,2%) (во 2-й группе были доступны данные 27 пациентов исходно и 22 в динамике).

Медиана BASDAI уменьшилась с 6 [4,2; 7] до 1,4 [0,6; 3,2] в 1-й группе и с 4,4 [1,9; 5,8] до 3 [0,8; 4,5] во 2-й. При этом процент пациентов с высокой активностью по BASDAI ≥ 4 к 24-й неделе терапии был несколько выше в группе АДА: 26,1 против 14,6%. Отмечалось также значимое снижение уровня СРБ и СОЭ. Медиана HAQ уменьшилась с 1 [0,625; 1,5] до 0,5 [0; 0,875] в группе ТОФА и с 0,875 [0,5; 1,38] до 0,5 [0; 0,875] в группе АДА. В 1-й группе число пациентов с BSA $>3\%$ снизилось с 16 (39%) до 8 (26,7%) ($p=0,225$); во 2-й группе из-за малого объема данных оценить динамику BSA не удалось, различия статистически незначимы ($p=0,892$).

К 24-й неделе терапии медиана DAPSA значимо уменьшилась как в 1-й группе: с 44,2 [37,8; 55,3] до 11 [4,3; 17,3], так и во 2-й: с 35,8 [21,1; 52] до 9,1 [6; 19,6] (см. рисунок). Разница в относительном эффекте (снижение активности через 6 мес по сравнению с исходным уровнем) между 1-й и 2-й группой составила 11,6 (95% ДИ 3,9–19,4).

Ремиссии по DAPSA в 1-й и 2-й группах достигли соответственно 11 (26,8%) и 6 (20,8%) пациентов, низкой актив-

ности — 15 (36,6%) и 13 (44,8%), МАБ — 16 (40%) и 9 (30%), различия статистически незначимы (табл. 3).

Обсуждение. В последние годы возможности терапии ПсА стремительно расширяются благодаря внедрению в практику новых классов ЛС, в частности ингибиторов JAK. Первым среди них был ТОФА, который сначала использовался для лечения ревматоидного артрита (РА) [14, 15] и сравнительно недавно начал применяться для лечения ПсА. Считают, что с точки зрения иммунопатогенеза ПсА и псориаза наиболее обоснованным является опосредованное через Jak1/Jak3-сигнальные пути ингибирование биологических эффектов ИЛ23, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ36, ИЛ18 и ФНО α , что объясняет клиническую эффективность ТОФА в отношении артрита, дактилита, энтезита и спондилита, продемонстрированную как в РПКИ, так и в небольших наблюдательных исследованиях [16, 17].

Результаты РПКИ фазы III свидетельствуют об эффективности ТОФА в отношении всех основных клинических проявлений ПсА у пациентов, резистентных к сБПВП (OPAL Broaden) [10] и иФНО α (OPAL Beyond) [11], при этом отмечено значимое улучшение качества жизни [12]. Как и иФНО α АДА, ТОФА обладает способностью замедлять прогрессирование структурных изменений в суставах при ПсА [11, 18].

Прямые сравнения различных ЛС при ПсА проводятся редко. В настоящее время доступны результаты двух РПКИ — SPIRIT H2H и EXEED, — в которых проводилось прямое сопоставление двух ГИБП с различными механизмами действия — иФНО α и иИЛ17 [19, 20]. Имеются данные о сравнительной эффективности иФНО α этанерцепта и сБПВП MT (SEAM), а также иФНО α голимумаба и MT при ранних формах ПсА [21].

Сравнению иФНО α и ТОФА пока посвящен только сетевой метаанализ, в котором показано, что в отношении профиля «риск—польза» ГИБП различных классов характеризуются большими величиной эффекта и безопасностью по критериям ACR20 и PASI75 в индукционный период терапии ПсА (первые 12–16 нед) по сравнению с тсБПВП ТОФА и апремиластом [22]. Между тем организация подобных исследований была бы крайне важна с практической точки зрения.

Таблица 3. Динамика показателей активности ПсА по индексу DAPSA и МАБ к 24-й неделе терапии в 1-й и 2-й группах
Table 3. Dynamics of PsA activity indicators according to the DAPSA and MDA index by the 24th week of therapy in groups 1 and group 2

Показатель	1-я группа	2-я группа		ОШ (ДИ 95%)		p
	абс. (%)	n	абс. (%)	n		
DAPSA:						
ремиссия	11(26,8)	41	6 (20,8)	29	1,406 (0,453–4,366)	0,556
низкая активность	15 (36,6)	41	13 (44,8)	29	0,710 (0,269–1,872)	0,489
МАБ достигнута	16 (40)	40	9 (30)	30	1,556 (0,569–4,249)	0,389

Примечание. ОШ — отношение шансов.

В РПКИ OPAL Broaden [10] представлены данные о сопоставимой эффективности ТОФА и наиболее часто применяемого иФНОα АДА, касающейся всех проявлений ПсА, включая эрозивные изменения суставов. Исследование показало, что на фоне терапии ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки улучшение по ACR20 отмечалось уже через 3 мес в 50 и 61% случаев соответственно по сравнению с плацебо (33%), а при использовании АДА 40 мг 1 раз в 2 нед — в 52% случаев. Через 12 мес частота ACR50/ACR70 в группах ТОФА 5 и 10 мг/сут и АДА была сопоставима (ACR50 — 45/48/41%, ACR70 — 23/31/39% соответственно). По влиянию на основные клинические проявления ПсА (псориаз, артрит, дактилит, энтезит и спондилит) через 12 мес терапии эффективность ТОФА была сходна с таковой иФНОα АДА [10]. Одновременно с уменьшением числа пораженных суставов, энтезитов и дактилитов значимо снизилась утомляемость пациентов по шкале FACIT, улучшились ментальный и физический компоненты опросника SF-36 и функциональный индекс HAQ. МАБ через 3 мес достигнута у 21 и 23% пациентов в группе ТОФА 5 и 10 мг и у 25% в группе АДА, а через 12 мес — соответственно у 34 и 40% и 41% больных.

Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании, основанном на данных Общероссийского регистра пациентов с ПсА, целью которого было оценить достижение ремиссии или МАБ на фоне терапии. Сравнительный анализ клинической эффективности тсБПВП ТОФА и ГИБП АДА показал, что через 6 мес терапии оба препарата значимо снижали активность ПсА: ремиссия по DAPSA в группах ТОФА и АДА достигнута в 26,8 и 20,8% случаев, низкая активность — в 36,6 и 44,8%, МАБ — в 40 и 30% соответственно. В группе ТОФА выявлена значимая динамика индекса тяжести псориаза (PASI), что совпадает с данными клинических исследований. В то же время различия в динамике BSA в обеих группах были незначимы, что обусловлено, с одной стороны, недостаточным объемом данных в группе АДА, а с другой — необходимостью применения при тяжелых формах псориаза более высокой дозы ТОФА (20 мг/сут). Отмечена также сопоставимая эффективность ТОФА и АДА в отношении снижения активности спондилита по BASDAI. Этот факт представляется крайне важным в связи с возможностью применения ингибиторов JAK для лечения аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита (АС).

Недавно опубликованы результаты РПКИ III фазы, свидетельствующие об эффективности ТОФА 10 мг/сут у больных АС [23]. Хотя подобных работ при аксиальном ПсА не проводилось, имеются единичные наблюдательные исследования, в которых оценивалась эффективность ТОФА у

пациентов с активным по данным магнитно-резонансной томографии сакроилиитом при ПсА [24]. Все это значительно расширяет профиль пациентов, которым может быть назначен данный вид терапии.

Таким образом, ТОФА и АДА оказали сопоставимое влияние на все клинические проявления ПсА: периферический артрит, спондилит, энтезит и дактилит, улучшили функциональный статус и качество жизни больных.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о сравнительной безопасности терапии АДА и ТОФА с точки зрения как серьезных инфекций и малигнизации, так и повышенного риска тромбозомболических осложнений, характерных для всего класса ингибиторов JAK. Сейчас активно обсуждаются предварительные результаты клинического исследования ORAL Surveillance, касающиеся безопасности 5-летнего применения ТОФА 5 и 10 мг дважды в день и ингибиторов ФНОα (этанерцепт и АДА) в отношении возникновения сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с РА. Сравнительный анализ исходов лечения ТОФА с применением обеих доз и ингибиторами ФНОα показал, что в группе ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день риск ССС был выше, чем в других группах. При этом больные РА были старше 50 лет и изначально имели по крайней мере один фактор кардиоваскулярного риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе и др.) [25]. Есть мнение, что риск тромбообразования повышается при использовании дозы ТОФА 20 мг/сут, которая зарегистрирована для лечения тяжелого псориаза [26]. В нашем исследовании 5 пациентов получали данную дозу в течение 3 мес из-за распространенного псориаза, но указанных нежелательных реакций у них не отмечено. Очевидно, требуется более длительное наблюдение. Также этот факт следует учитывать при проведении персонализированной терапии.

Заключение. В реальной клинической практике показана сопоставимая эффективность ТОФА и АДА в отношении всех клинических проявлений ПсА: через 6 мес терапии зафиксировано достижение МАБ, низкой активности болезни и ремиссии по DAPSA у большинства больных активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию сБПВП и/или ГИБП. Помимо сходного с ГИБП профиля эффективности и безопасности, преимуществами ТОФА являются отсутствие иммуногенности, таблетированная форма и простые условия хранения. Полученные нами результаты подтверждают возможность применения ТОФА наравне с ГИБП в терапии больных активным ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):iii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. European League Against Rheumatism (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.
- Murray K, Turk M, Alammari Y, et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 13;23(1):25. doi: 10.1186/s13075-020-02380-z.
- Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 29;23(1):44. doi: 10.1186/s13075-021-02417-x.
- Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):29-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.001. Epub 2017 Feb 8.
- Choy E. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(3):487-94. doi: 10.1093/rheumatology/kez664.
- Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects

- in Inflammatory and Autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019 Feb;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.
9. Colbert RA, Ward MM. JAK inhibitors taking on psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1582-4. doi: 10.1056/NEJMe1709907.
10. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
11. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
12. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
13. Castro S, Masmitja J, Carlos M. Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Feb;38(2):868-84. doi: 10.1007/s12325-020-01585-7. Epub 2020 Dec 17.
14. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):209-21. (In Russ.)].
15. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
16. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Sep;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
17. Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориазом и псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-75. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar' EE, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(3):268-75. (In Russ.)].
18. Helliwell P, Coates LC, Fitzgerald O, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
19. 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 naive 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.
20. 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.
21. Mease P, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1112-24. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May 28.
22. Lu C, Wallace BI, Waljee AK, et al. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.001. Epub 2019 Jun 10.
23. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr 27;annrheumdis-2020-219601. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Online ahead of print.
24. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, et al. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis and disease activity reduction in psoriatic arthritis patients. Data from clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1162.
25. www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-co-primary-endpoint-results-post-marketing
26. Инструкция по медицинскому применению препарата тофацитиниб (Яквинус) № ЛП-002026-200820. [Instructions for the medical use of the tofacitinib (Yaquinus) № LP-002026-200820].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.04.2021/13.05.2021/17.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной Ученым советом ФГНБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 3–6 июня 2020 г., Франкфурт.

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-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

The preliminary results of the study were published as a poster presentation at the EULAR Congress, June 3-6, 2020, Frankfurt.

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.

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
Василенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5486-2576>
Кузнецова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-4972-7716>
Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Сексуальная дисфункция у женщин с ревматическими заболеваниями

Теплякова О.В., Морозова А.А., Попов А.А.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Цель исследования — оценить состояние сексуальной функции у пациенток с ревматоидным артритом (РА) и фибромиалгией (ФМ) и выявить ведущие факторы, приводящие к развитию сексуальной дисфункции (СД).

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациенток с ФМ (средний возраст $44,2 \pm 10,1$ года) — 1-я группа; 69 пациенток с РА ($45,0 \pm 9,6$ года) — 2-я группа; 100 здоровых женщин ($45,1 \pm 11,8$ года) — 3-я (контрольная) группа. У всех пациенток оценивали данные анамнеза, выраженность боли в покое и при движениях по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а также сексуальную функцию с помощью опросника «Индекс сексуальной функции женщины» (FSFI).

Результаты и обсуждение. Общий балл сексуальной функции в 1-й группе ($12,7 \pm 9,0$) оказался почти в 2 раза меньше, чем в группе контроля ($23,55 \pm 8,24$; $p < 0,001$) и 2-й группе ($20,9 \pm 11$; $p < 0,001$). У пациенток с РА, за исключением шкалы «Влечение», средний балл по каждой из шкал был >3 , как и в группе контроля. У пациенток с ФМ показатели всех шкал не превышали 3 баллов, что соответствует выраженной степени СД. При этом наименьший балл отмечен по шкале «Оргазм» ($1,8 \pm 0,9$), а наибольший — по шкале «Отсутствие сексуальной боли» ($2,6 \pm 1,8$). При ФМ на степень СД оказывали влияние аффективные нарушения в виде тревоги и депрессии, при РА — активность заболевания и выраженность боли по ВАШ. Статус разведенной женщины ассоциировался с развитием СД независимо от нозологической принадлежности.

Заключение. РА и ФМ оказывают негативное действие на сексуальную функцию женщин, однако при РА больший вклад вносит активность заболевания, а при ФМ — аффективные расстройства.

Ключевые слова: сексуальная дисфункция; фибромиалгия; ревматоидный артрит; индекс сексуальной функции; тревога; депрессия.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Морозова АА, Попов АА. Сексуальная дисфункция у женщин с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2021;15(3):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-43-49

Sexual dysfunction in women with rheumatic diseases

Teplyakova O.V., Morozova A.A., Popov A.A.

*Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg
3, Repina str., Ekaterinburg 620028, Russia*

Objective: to assess sexual function in female patients with rheumatoid arthritis (RA) and fibromyalgia (FM) and to identify the main risk factors of sexual dysfunction (SD).

Patients and methods. 60 patients with FM (mean age 44.2 ± 10.1 years) — Group 1; 69 patients with RA (mean age 45.0 ± 9.6 years) — Group 2; and 100 healthy women controls (mean age 45.1 ± 11.8 years) — Group 3 were enrolled in the study. Medical history, severity of pain at rest and during movement by visual analog scale (VAS), and anxiety and depression symptoms by hospital anxiety and depression scale (HADS) were assessed. Sexual function was evaluated by «Female Sexual Function index (FSFI)».

Results and discussion. The overall sexual function score in Group 1 (12.7 ± 9.0) was almost twice lower than in the control group (23.55 ± 8.24 , $p < 0.001$) and in Group 2 (20.9 ± 11 , $p < 0.001$). There was no difference between RA patients group and control group, where the average score for each of the scales was above 3 (with the exception of the «desire» scale). In FM patients all scales were below 3 points, which indicated significant SD, score on the «orgasm» scale was the lowest (1.8 ± 0.9), and score on «absence of sexual pain» scale was the highest (2.6 ± 1.8). SD in patients with FM was significantly driven by affective disorders presenting with anxiety and depression. Inflammatory activity and severity of pain by VAS were strongly associated with SD in RA group. The divorced person status was associated with the development of SD, regardless of nosological diagnosis.

Conclusion. RA and FM have a negative impact on women's sexual function. The inflammatory disease activity is the main driver of SD in RA patients while affective disorders promote SD in FM patients.

Keyword: sexual dysfunction; fibromyalgia; rheumatoid arthritis; sexual function index; anxiety; depression.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Morozova AA, Popov AA. Sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-43-49

Согласно определению ВОЗ, здоровье — это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания. Здоровье является одним из ключевых параметров понятия «качество жизни», которое отражает удовлетворенность условиями и образом жизни. Сохранение и/или поддержание высокого качества жизни рассматривается среди основных целей лечения ревматических заболеваний (РЗ) [1].

Сексуальная функция тесно связана с физическими, социальными, культурными и психологическими аспектами. У больных с РЗ боль, скованность, уменьшение объема движений в суставах, сухость слизистых оболочек, усталость, плохой сон, психологическое неприятие внешних изменений тела, низкая самооценка, тревога и депрессия, а также побочные эффекты лекарственных препаратов могут приводить к развитию сексуальной дисфункции (СД). Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о высокой распространенности СД у пациентов с РЗ, частота которой существенно различается как в разных странах, так и при разных заболеваниях. Например, в Бразилии СД встречается в среднем у 18,4% больных с РЗ, причем наиболее часто при фибромиалгии (ФМ) и системном склерозе (до 33%). Практически четверть (24,2%) пациентов указала на отсутствие сексуальной активности в течение последних 4 нед [2]. В Австрии частота СД у больных ревматоидным артритом (РА) достигает 57% [3], а в Египте — 62% [4].

Важно отметить, что при РА связь между активностью заболевания и выраженностью СД не обнаружена [5], но прослежена ее большая зависимость от степени инвалидизации и наличия депрессивных нарушений [6].

Отсутствие единого подхода к оценке СД обуславливает сложность обобщения имеющихся данных. Авторы первого систематического обзора, посвященного СД у больных с воспалительными артритами, подчеркнули неоднородность исследуемых групп, низкое методологическое качество работ, а также многообразие способов оценки. Как оказалось, только в 89,1% случаев использовались количественные критерии, из них лишь в 36,4% — унифицированный к настоящему времени «Индекс сексуальной функции женщины» (Female Sexual Function Index, FSFI) [7].

Следует признать, что в реальной клинической практике пациенты с РЗ крайне редко обсуждают проблемы СД с медицинскими работниками [8]. В отечественной литературе данных о СД у больных РЗ мы не встретили.

Цель исследования — оценка сексуальной функции у пациенток с РА и ФМ и выявление факторов, приводящих к развитию СД.

Пациенты и методы. В одномоментное исследование было включено 229 женщин, в том числе 60 (26,2%) пациенток с ФМ, соответствовавших критериям ACR (American College of Rheumatology) 2016 г. (1-я группа), 69 (30,1%) — с РА, удовлетворявших критериям EULAR (European League Against Rheumatism)/ACR 2010 г. (2-я группа), и 100 (43,7%) здоровых женщин (3-я группа, контроль). Средний возраст пациенток 1-й группы составил $44,2 \pm 10,1$ года (от 21 года до 60 лет), 2-й группы — $45,0 \pm 9,6$ года (от 22 до 60 лет), группы контроля — $45,1 \pm 11,8$ года (от 19 до 60 лет).

Перед включением в исследование все участницы подписали информированное согласие.

В исследование не включались лица моложе 18 и старше 60 лет, с пациентки с наличием языковых проблем, препятствующих пониманию смысла анкеты, а также с тяжелой сопутствующей соматической и гинекологической патологией, которая могла бы оказать влияние на формирование СД. У пациенток с ФМ были исключены РЗ. Не зафиксировано ни одного случая отказа от анкетирования.

Вопросы анкеты касались анамнеза заболевания, жизни, в частности семейного статуса. Проводилась оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в том числе боли в покое и при движениях. Все участницы исследования заполняли Госпитальную анкету тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [9]. Для оценки сексуальной функции был использован опросник FSFI, состоящий из 19 вопросов, оценивающих сексуальную функцию (сексуальное желание, сексуальное возбуж-

Таблица 1. Общая характеристика обследованных трех групп
Table 1. General characteristics of examined patients in three groups

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=69)	3-я группа (контроль, n=100)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Доля пациенток, вступивших в менопаузу, n (%)	24 (40)	29 (42)	40 (40)	Нз	Нз	Нз
Семейный статус, n (%):						
замужем	40 (66,7)	48 (69,6)	65 (65)	Нз	Нз	Нз
разведены	13 (21,7)	12 (17,4)	23 (23)	Нз	Нз	Нз
овдовели	3 (5)	2 (2,9)	0 (0)	Нз	Нз	Нз
никогда не были замужем	4 (6,7)	6 (8,8)	12 (12)	Нз	Нз	Нз
Регулярные занятия спортом, n (%)	7 (11,6)	22 (31,9)	36 (36,0)	0,006	<0,001	Нз
ИМТ, кг/м ²	$24,6 \pm 5,2$	$23,3 \pm 4,4$	$32,0 \pm 9,7$	Нз	Нз	Нз
Уровень тревоги по HADS	$10,4 \pm 4,6$	$6,5 \pm 4,1$	$6,4 \pm 3,5$	<0,001	<0,001	Нз
Уровень депрессии по HADS	$7,6 \pm 3,4$	$5,4 \pm 4,2$	$4,2 \pm 2,8$	0,001	< 0,001	0,036
Боль в покое по ВАШ, мм	$33,1 \pm 25,5$	$20,5 \pm 22,9$	—	0,006	—	—
Боль при движениях по ВАШ, мм	$50,6 \pm 23,2$	$39,5 \pm 30,0$	—	0,025	—	—

Примечание. Нз — незначимые различия между группами (здесь и в табл. 2–5, 7); ИМТ — индекс массы тела.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительный анализ степени СД по опроснику FSFI у обследованных трех групп
Table 2. Comparative analysis of the degree of SD according to the FSFI questionnaire in the three groups

Шкала СД	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=69)	3-я группа (контроль, n=100)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Влечение	1,9±1,2	2,6±1,3	3,2±1,5	0,0032	<0,001	<0,01
Возбуждение	1,9±1,9	3,3±1,9	3,7±1,5	<0,001	<0,001	Нз
Любрикация	2,3±1,8	3,8±2,3	4,4±1,7	<0,001	<0,001	Нз
Оргазм	1,8±0,9	3,6±2,2	4,1±1,7	<0,001	<0,001	Нз
Удовлетворение	2,3±1,4	3,7±1,9	4,0±1,6	<0,001	<0,001	Нз
Отсутствие боли	2,6±1,8	3,9±2,3	4,3±1,9	<0,001	<0,001	Нз
Суммарный показатель	12,7±9,0	20,9±11	23,6±8,2	<0,001	<0,001	Нз

ждение, увлажнение, оргазм, сексуальное удовлетворение и сексуальную боль) за последние 4 нед [10]. Диапазон баллов по шкале сексуального желания составляет от 1,2 до 6, по остальным шкалам — от 0 до 6. Сумма всех баллов может варьироваться от 1,2 до 36, при этом более высокие баллы означают лучшую сексуальную активность. За точку отсечения, характеризующую наличие СД, принимают значение <28 баллов. FSFI показал приемлемую надежность (коэффициент надежности при повторном тестировании — $r=0,75-0,86$) и отличную внутреннюю согласованность для общего балла и подшкал (коэффициент альфа Кронбаха $0,89-0,95$) [10].

Результаты. При сравнении основных данных анамнеза оказалось, что по семейному статусу и доле женщин, вступивших в менопаузу, группы были сопоставимы (табл. 1). Регулярно занимались спортом только 11,6% пациенток 1-й группы, что существенно меньше, чем в двух других группах. Уровень тревоги и депрессии в 1-й группе был в 1,5 раза выше, чем во 2-й группе и в контроле. Боль в покое и при движениях у женщин 1-й группы составила $33,1\pm 25,5$ и $50,6\pm 23,2$ мм (диапазон умеренной боли), а 2-й группы — $20,5\pm 22,9$ и $39,5\pm 30$ мм (диапазон легкой и умеренной боли) соответственно.

По данным анкетирования, в течение последних 4 нед не имели сексуальных связей 32 (53,3%) женщины в 1-й группе и 16 (23,2%) во 2-й ($p<0,001$). В группе контроля таких женщин было 9 (9,0%); различия по сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп статистически значимы ($p<0,001$ и $p=0,024$ соответственно).

Сравнение результатов, полученных при использовании опросника FSFI, показало, что общий балл сексуальной функции в 1-й группе ($12,7\pm 9,0$) был почти в 2 раза меньше, чем в контроле ($23,6\pm 8,2$; $p<0,001$) и во 2-й группе ($20,9\pm 11$; $p<0,001$; табл. 2). Обращает на себя внимание то, что у пациенток с РА, за исключением шкалы «Влечение», средний балл по каждой из шкал был >3 , как и в группе контроля. У пациенток с ФМ показатели всех шкал не превышали 3 баллов, что соответствует выраженной степени СД. При этом наименьший балл отмечен по показателю «Оргазм» ($1,8\pm 0,9$), а наибольший — по шкале «Отсутствие сексуальной боли» ($2,6\pm 1,8$).

С учетом возможности физиологических изменений сексуальной функции в разные возрастные периоды для проведения дополнительного анализа СД каждая группа

была разделена на три подгруппы: до 35 лет, 36–50 лет и старше 50 лет.

У женщин с ФМ средняя продолжительность заболевания в этих возрастных подгруппах составила $3,9\pm 4,4$; $5,5\pm 6,5$ и $7,7\pm 10,6$ года соответственно. Статистически значимых различий между подгруппами по оценке общего здоровья ($50,2\pm 12,2$; $56,9\pm 22,0$ и $58,0\pm 32,3$ соответственно), боли в покое ($32,1\pm 24,1$; $36,8\pm 27,8$ и $29,1\pm 24,0$ мм соответственно) и при движениях ($46,2\pm 16,8$; $50,4\pm 25,6$ и $54,0\pm 24,4$ мм соответственно), а также таким критериям ФМ, как индекс распространенности боли, усталость, отсутствие чувства отдыха после пробуждения и когнитивные нарушения, не выявлено. В то же время с увеличением возраста у пациенток с ФМ отмечено снижение средних значений по всем шкалам, оценивающим сексуальную функцию (табл. 3). Независимо от возраста, выраженность СД в 1-й группе была статистически значимо выше, чем во 2-й группе и в контроле.

Во 2-й группе средняя продолжительность заболевания в возрастных подгруппах составила $5,3\pm 4,0$; $5,7\pm 6,9$; $11,0\pm 12,0$ лет соответственно. Статистически значимых различий в оценке общего здоровья ($58,3\pm 28,8$; $39,1\pm 33,9$; $45,0\pm 27,3$ соответственно), боли в покое ($32,3\pm 24,6$; $15,5\pm 22,3$; $22,4\pm 21,9$ мм) и при движениях ($50,7\pm 28,2$; $28,5\pm 25,5$; $47,3\pm 31,7$ мм соответственно) между подгруппами не обнаружено. Активность РА II–III степени по DAS28 была выявлена у 9 (90,0%), 20 (60,6%) и 18 (69,2%) больных соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ сексуальной функции в зависимости от возраста не показал значимых различий между пациентками 2-й группы и контролем. Тогда как у пациенток с ФМ отмечены низкие показатели сексуальной функции во всех возрастных подгруппах, несмотря на сравнимый с группой РА уровень боли.

Поскольку боль при движениях способна оказать влияние на сексуальную функцию, на следующем этапе исследования были выделены подгруппы с интенсивностью боли при движениях от 0 до 30 мм (отсутствие — легкая степень) и 30–100 мм (умеренная и выраженная боль). Результаты анализа свидетельствуют о том, что при РА по всем шкалам FSFI степень СД при наличии умеренной и выраженной боли при движениях была выше, тогда как при ФМ интенсивность боли при движениях не влияла на сексуальную функцию (табл. 4).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Оценка СД у обследованных трех групп в зависимости от возраста
Table 3. Assessment of SD according to the age of examined subjects in three groups

Показатель	Влечение	Возбуждение	Любрикация	Оргазм	Удовлетворение	Отсутствие боли	Суммарный показатель
До 35 лет							
1-я группа (n=14)	2,6±0,8*	2,7±1,7*	3,4±1,8*	2,5±1,9*	3,0±1,8*	3,4±2,1*	17,6±9,9*
2-я группа (n=10)	2,9±1,3*	3,8±1,8	4,3±2,0	4,0±1,7	4,0±1,8	4,2±2,2	23,2±8,3*
3-я группа (контроль, n=24)	4,0±1,6*	4,3±1,8*	5,1±2,5*	4,6±2,1*	4,3±1,8	4,5±2,0	26,5±6,5*
p ₁₋₂	Нз	Нз	Нз	0,05	Нз	Нз	Нз
p ₁₋₃	0,0023	0,012	0,023	0,005	0,049	Нз	0,006
p ₂₋₃	0,061	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз
35–50 лет							
1-я группа (n=26)	2,1±1,1*	2,0±2,0	2,4±2,4	1,9±2,2	2,4±2,1	2,7±2,4	13,4±11,4
2-я группа (n=33)	3,0±1,2*	3,8±1,5*	4,5±2,3*	4,2±2,1*	4,3±1,4*	4,8±1,8*	24,6±8,0*
3-я группа (контроль, n=40)	3,3±1,4*	4,0±1,6*	4,7±2,2*	4,3±1,9*	4,3±2,2*	5,0±2,0*	25,6±5,8*
p ₁₋₂	0,006	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₃	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз
Старше 50 лет							
1-я группа (n=20)	1,2±0,8	1,5±1,7	1,4±1,8	1,3±1,6	1,7±1,5	1,8±2,5	8,9±9,6
2-я группа (n=26)	2,0±1,4	2,6±2,1	2,9±2,3	2,7±2,5	3,0±2,1	2,8±2,31	16,0±13,0
3-я группа (контроль, n=36)	2,7±1,2	3,2±1,6	3,8±1,4	3,5±1,7	3,5±1,4	3,7±1,5	20,0±4,4
p ₁₋₂	0,02	0,071	0,016	0,024	0,023	Нз	0,042
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001
p ₂₋₃	0,061	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз	Нз

Примечание. Не выявлено статистически значимых различий по параметрам сексуальной функции между женщинами до 35 лет и 36–50 лет в пределах одной группы; * — различия показателей у женщин более молодого возраста по сравнению с женщинами старше 50 лет в пределах одной группы.

Было отмечено снижение как отдельных показателей сексуальной функции, так и суммарного балла FSFI при нарастании активности РА (табл. 5). Существенных различий между показателями СД при умеренной (II степень по DAS28) и высокой (III степень) активности РА не обнаружено.

В зависимости от семейного статуса все женщины с ФМ и РА были разделены на следующие подгруппы: «замужем» и «разведена» (7 и 9 пациенток соответственно никогда не были замужем или овдовели, поэтому были исключены из данного этапа исследования). Независимо от нозологической принадлежности, у разведенных женщин баллы по всем шкалам сексуальной функции оказались ниже, чем у замужних, при этом вне связи с семейным статусом у больных РА большинство показателей были выше, чем у больных ФМ. У разведенных женщин с ФМ и РА вы-

явлен низкий уровень полового влечения, однако в группе РА все остальные показатели сексуальной функции превышали 1 балл, что свидетельствовало о низкой удовлетворенности сексуальной функцией (при ее наличии), тогда как в группе ФМ крайне низкие показатели FSFI указывали на отсутствие удовлетворенности. Средний суммарный показатель FSFI у разведенных пациенток с ФМ составил всего 5,3±6,9 балла по сравнению с 13,2±9,3 балла у женщин с РА (табл. 6).

При оценке СД в 1-й и 2-й группах в зависимости от баллов тревоги и депрессии по HADS (табл. 7) максимальное значение FSFI наблюдалось у пациенток с нормальными показателями тревоги и депрессии (0–7 баллов), минимальное — у больных с клинически выраженной тревогой и депрессией (≥11 баллов). При этом у пациенток с РА суммарный балл в этих подгруппах оказался примерно в 2 раза

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Оценка СД у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от выраженности боли при движениях
Table 4. Assessment of SD in patients of the 1st and 2nd groups, depending on the severity of pain during movement

Шкала СД	1-я группа		р	2-я группа		р
	0–30 мм (n=12)	30–100 мм (n=48)		0–30 мм (n=31)	30–100 мм (n=38)	
Влечение	1,9±1,1	1,9±1,2	Нз	3,1±1,2	2,3±1,3	0,006
Возбуждение	1,7±1,4	2,1±1,7	Нз	4,2±1,1	2,7±1,9	<0,001
Любрикация	2,1±1,8	2,4±1,9	Нз	4,9±1,4	3,0±2,1	<0,001
Оргазм	1,6±1,2	1,9±1,4	Нз	4,8±1,2	2,8±1,9	<0,001
Удовлетворение	1,9±1,3	2,4±1,9	Нз	4,7±1,1	3,1±2,0	<0,001
Отсутствие боли	2,6±1,9	2,6±2,1	Нз	5,0±1,4	3,1±2,2	<0,001
Суммарный показатель	11,7±7,5	13,14±9,3	Нз	26,6±6,4	16,9±8,8	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 5–7 представлены различия между соответствующими подгруппами пациенток.

Таблица 5. Оценка СД у пациенток 2-й группы в зависимости от активности РА (DAS28)
Table 5. Assessment of SD in patients of the 2nd group, depending on RA activity (DAS28)

Шкала СД	Степень активности РА			p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	0–I (n=22)	II (n=30)	III (n=17)			
Влечение	3,1±1,3	2,5±1,4	2,2±1,3	Нз	0,035	Нз
Возбуждение	4,2±1,4	3,1±1,9	2,7±2,1	0,037	0,023	Нз
Любрикация	4,9±1,6	3,5±2,3	3,2±2,6	0,014	0,021	Нз
Оргазм	4,6±1,6	3,3±2,2	2,8±2,5	0,015	0,012	Нз
Удовлетворение	4,5±1,3	3,5±1,9	3,3±2,2	0,028	0,05	Нз
Отсутствие боли	4,7±1,8	3,8±2,4	3,3±2,6	Нз	0,068	Нз
Суммарный показатель	25,9±8,4	19,8±10,9	17,5±12,7	0,027	0,022	Нз

Таблица 6. Оценка СД у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от семейного положения
Table 6. Evaluation of SD in patients of the 1st and 2nd groups, depending on the marital status

Шкала СД	1-я группа		р	2-я группа		р
	замужем (n=39)	разведены (n=14)		замужем (n=48)	разведены (n=12)	
Влечение	2,1±1,3*	1,6±1,0	0,05	2,8±1,3	1,9±1,4	0,047
Возбуждение	2,6±1,8*	0,8±1,3*	<0,001	3,7±1,9	2,3±1,9	0,026
Любрикация	3,2±2,0*	0,6±1,4*	<0,001	4,5±2,3	2,4±2,7	0,027
Оргазм	2,5±2,2*	0,4±1,2*	<0,001	4,1±2,2	2,1±2,6	0,016
Удовлетворение	2,9±1,9*	1,0±1,2*	<0,001	4,2±1,9	2,4±2,0	0,007
Отсутствие боли	3,5±2,2*	0,9±1,8	<0,001	4,5±2,3	2,1±2,6	0,005
Суммарный показатель	16,8±10,3*	5,3±6,9*	<0,001	23,7±9,2	13,2±9,3	<0,001

* – значимые различия между соответствующими подгруппами пациенток 1-й и 2-й групп.

выше, чем в аналогичных подгруппах у больных ФМ, у которых при клинически выраженной тревоге и клинически выраженной депрессии общий FSFI указывал на СД выраженной степени (9,35±4,7 и 7,6±3,1 соответственно).

По данным корреляционного анализа, связи между выраженностью аффективных нарушений и степенью активности РА не установлено ($r=0,17$). Связь депрессивных расстройств с активностью РА была более очевидной ($r=0,38$, $p<0,05$).

Обсуждение. Сексуальность является одной из сторон жизни человека и представляет собой нечто большее, чем просто половой акт. Нормальная сексуальная функция состоит из нескольких фаз – от возбуждения до получения чувства удовольствия и удовлетворения. РЗ могут влиять на все аспекты жизни, включая сексуальную функцию. Причины ее нарушения могут быть связаны как с социальными факторами, так и с болезнью. Проведенное исследование – одно из первых в Россий-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 7. Общий балл СД у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от выраженности аффективных нарушений
Table 7. The total score of SD in patients of the 1st and 2nd groups, depending on the severity of affective disorders

Группа	Норма (0–7 баллов)	Субклинические изменения (8–10 баллов)	Клинические значимые изменения (≥11 баллов)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Тревога (HADS)						
1-я группа	14,7±12,1 (n=14)	15,5±8, (n=22)	9,4±4,7 (n=24)	Нз	Нз	0,02
2-я группа	28,9±10,4 (n=42)	18,4±9,4 (n=18)	16,6±8,3 (n=9)	<0,001	<0,001	Нз
p	<0,001	Нз	0,019			
Депрессия (HADS)						
1-я группа	17,1±7,1 (n=29)	9,7±5,2 (n=19)	7,6±3,1 (n=12)	<0,001	<0,001	Нз
2-я группа	23,1±10,5 (n=50)	14,6±7,5 (n=11)	18,0±9,2 (n=8)	0,004	Нз	Нз
p	0,003	Нз	0,004			

ской Федерации, посвященных оценке СД у женщин, страдающих РА и ФМ.

Наша работа продемонстрировала, что СД чаще встречается при ФМ. Обращает на себя внимание то, что в этой группе не имели сексуальных связей в течение последних 4 нед больше половины пациенток (53,3%), тогда как при РА и в группе контроля — всего в 23,2 и 9% женщин соответственно. Низкие показатели влечения, возбуждения и удовлетворения у больных ФМ наблюдались уже в молодом возрасте и быстро снижались после 35 лет, тогда как у женщин с РА и группы контроля стабильная сексуальная функция сохранялась по крайней мере до 50 лет.

Известно, что в клинической картине ФМ ведущими являются боль и синдром аффективных нарушений, и каждый из этих факторов может воздействовать на СД. Однако у больных ФМ с разной выраженностью боли (<30 и >30 мм по ВАШ) мы не обнаружили ее влияния на сексуальную функцию. В то же время проявления тревожного расстройства на клинически значимом уровне, а депрессивного уже на субклиническом уровне статистически значимо снижали сексуальность пациенток. Отметим также, что большинство женщин с ФМ после развода не стремятся установить сексуальные отношения.

Как известно, боль характеризуется взаимосвязью сенсорных и аффективных компонентов. У больных с ФМ присутствует эмоциональная дисрегуляция, которая ассоциируется с дисрегуляцией восприятия боли, и на этом фоне возникают такие психические расстройства, как нарушения сна, усталость, беспокойство, негативное восприятие тела, ангедония. При ФМ снижается реактивность системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники, что приводит к увеличению выработки кортизола на незначительный стресс, который, в свою очередь, негативно влияет на либидо женщины [11]. Таким образом, можно указать на наличие выраженной связи СД с депрессией и тревогой, что обуславливает нежелание половой близости и проблемы с возбуждением. Помимо этого, у пациенток с ФМ болевой порог значительно ниже нормы, и это может объяснять появление боли при половом акте (непереносимость тактильных воздействий и давления) [12]. Наиболее низкие баллы FSFI зафиксированы по шкалам «Оргазм», «Влечение», «Возбуждение», «Удовлетворение», что еще раз указывает на связь СД

с пониженным либидо на фоне хронической усталости и беспокойства, а не с непосредственным влиянием боли как физического ограничения.

В реальной клинической практике врачи часто сталкиваются с проблемой выявления ФМ, которая в большинстве случаев является диагнозом исключения [12]. Кроме того, симптом усталости (один самых распространенных признаков ФМ), по мнению больных, не соотносится с понятием «заболевание» [13]. В связи с этим пациенты на протяжении нескольких лет могут испытывать соматический дискомфорт, не обращаясь за помощью к специалисту. Все это способствует поздней диагностике и усугублению течения ФМ, в том числе развитию выраженной СД.

При лечении ФМ возникают трудности, связанные как с подбором адекватной терапии, так и с достижением высокой комплаентности. Из-за отсутствия четкого представления о механизмах заболевания пациенты часто с недоверием относятся к назначению антидепрессантов, что, в свою очередь, также приводит к повышению тревожности, усилению симптомов и отсутствию положительного результата лечения.

Иная картина наблюдалась в группе РА. У этих пациенток, как и в группе контроля, снижение сексуальной функции отмечалось после 50 лет. На степень СД влияли выраженность боли >30 мм по ВАШ и высокая активность заболевания, соответствовавшая III степени по DAS28. Безусловно, субклинически выраженная тревога и клинически значимая депрессия вносят вклад в формирование СД, однако проявления тревожности связаны, скорее, с определенным психотипом женщины, поскольку практически не зависят от активности заболевания, тогда как депрессивные расстройства усиливаются при высокой активности РА.

Важным, с нашей точки зрения, является то, что при РА по сравнению с ФМ значительно большая часть пациенток после развода имеют сексуальные отношения. Это позволяет сделать вывод об определенной сохранности социального функционирования у женщин данной группы.

В немногочисленных зарубежных работах, как и в нашем исследовании, у пациенток с РА была обнаружена отрицательная взаимосвязь выраженности боли по ВАШ с показателями возбуждения, удовлетворенности и боли при половом акте [14, 15]. Наши результаты согласуются с дан-

ными Н. Yılmaz и соавт. [15] о влиянии активности заболевания на выраженность СД: эти авторы выявили сильную отрицательную связь между общими показателями FSFI и DAS28 [14]. Различные показатели сексуальной активности женщин с РА во многом связаны с ограничением физических возможностей, особенно снижением подвижности в тазобедренных суставах [4, 6].

Таким образом, при РА выраженность СД в большей степени зависит от активности заболевания, которая при правильном лечении и раннем обращении к ревматологу может купироваться противоревматическими препаратами, что позволяет надеяться на улучшение сексуальной функции у таких больных.

Несмотря на актуальность проблемы СД, сексуальное здоровье редко оценивается во время консультаций, боль-

шинство пациентов сообщили, что никогда не обсуждали проблемы сексуальности с медицинским работником [16, 17]. Мы предполагаем, что это связано с нехваткой времени у врачей, частым отсутствием условий приватности на поликлиническом приеме и трудностью общения на данную тему.

Заключение

1. РА и ФМ оказывают негативное влияние на сексуальную функцию женщин. При РА больший вклад в развитие СД вносит активность заболевания, тогда как при ФМ — аффективные расстройства.

2. Учитывая важность СД в оценке качества жизни, мы рекомендуем использовать опросник FSFI, который позволяет преодолеть проблемы, связанные с обсуждением сексуальной активности, а также улучшить взаимодействие между врачом и пациенткой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шевченко ЮЛ, редактор. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА; 2004. 304 с. [Shevchenko YuL, editor. *Issledovanie kachestva zhizni v meditsine: uchebnoe posobie* [Quality of Life Research in Medicine: a textbook]. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2004. 304 p.].
2. Ferreira C, da Mota LM, Oliveira AC, et al. Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Feb;53(1):35-46. doi: 10.1016/s2255-5021(13)70004-x.
3. Dorner TE, Berner C, Haider S, et al. Sexual health in patients with rheumatoid arthritis and the association between physical fitness and sexual function: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018 Jun;38(6):1103-1114. doi: 10.1007/s00296-018-4023-3. Epub 2018 Apr 11.
4. Abdel-Nasser AM, Ali EI. Determinants of sexual disability and dissatisfaction in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov;25(6):822-30. doi: 10.1007/s10067-005-0175-0. Epub 2006 Mar 7.
5. Costa TF, Silva CR, Muniz LF, Mota LM. Prevalence of sexual dysfunction among female patients followed in a Brasilia Cohort of early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. Mar-Apr 2015;55(2):123-32. doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.006. Epub 2014 Nov 25.
6. Abda E, Selim Z, Tebe S, et al. Sexual Function in Females With Rheumatoid Arthritis: Relationship With Physical and Psychosocial States. *Arch Rheumatol*. 2016 Apr 20;31(3):239-247. doi: 10.5606/Arch Rheumatol.2016.5838. eCollection 2016 Sep.
7. Restoux LJ, Dasariraju SR, Ackerman IN, et al. Systematic Review of the Impact of Inflammatory Arthritis on Intimate Relationships and Sexual Function. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jan;72(1):41-62. doi: 10.1002/acr.23857.
8. Josefsson KA, Gard G. Sexual health in patients with rheumatoid arthritis: experiences, needs and communication with health care professionals. *Musculoskeletal Care*. 2012 Jun;10(2):76-89. doi: 10.1002/msc.1002. Epub 2012 Jan 6.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
10. Rosen R, Brown C, Heiman J. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual functions. *J Sex Marital Ther*. Apr-Jun 2000;26(2):191-208. doi: 10.1080/009262300278597.
11. Galvez-Sanchez CM, Duschek S, Reyes del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019 Feb 13;12:117-27. doi: 10.2147/PRBM.S178240. eCollection 2019.
12. Srinivasan S, Maloney E, Wright B, et al. The Problematic Nature of Fibromyalgia Diagnosis in the Community. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Mar 15;1(1):43-51. doi: 10.1002/acr2.1006. eCollection 2019 Mar.
13. Vincent A, Roberto PB, Mary OW, et al. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(6):221. doi: 10.1186/ar4395.
14. Khnaba D, Rostom S, Lahlou R, et al. Sexual dysfunction and its determinants in Moroccan women with rheumatoid arthritis. *Pan Afr Med J*. 2016 May 6;24:16. doi: 10.11604/pamj.2016.24.16.9081. eCollection 2016.
15. Yilmaz H, Polat HA, Yilmaz SD, et al. Evaluation of Sexual Dysfunction in Women With Rheumatoid Arthritis: A Controlled Study. Sexual Difficulties and Total Hip Replacement in Rheumatoid Arthritis. *J Sex Med*. 2012 Oct; 9(10):2664-70. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02882.x. Epub 2012 Aug 20.
16. Pouchot J, Le Parc JM, Queffelec L, et al. Perceptions in 7700 Patients With Rheumatoid Arthritis Compared to Their Families and Physicians. *Joint Bone Spine*. 2007 Dec;74(6):622-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.11.024. Epub 2007 Jul 19.
17. Kobelt G, Woronoff AS, Bertholon DR. Sexuality and relationship in patients with rheumatoid arthritis in France. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Sep 10;13:170. doi: 10.1186/1471-2474-13-170.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2021/3.04.2021/7.04.2021

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.

Теплякова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>

Морозова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-0731-1058>

Попов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Безопасность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Черкасова М.В., Асеева Е.А., Решетняк Т.М.,
Попкова Т.В., Кошелева Н.М.

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

Цель исследования — изучение безопасности и эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Пациенты и методы. В исследование включено 75 пациентов с достоверным диагнозом СКВ в возрасте 19–68 лет, 10 (13%) из них имели высокую активность СКВ, 18 (24%) — среднюю, 42 (56%) — низкую, у 5 (7%) — выявлена ремиссия заболевания. ППВ-23 вводили подкожно в разовой дозе 0,5 мл. У 60 пациентов срок наблюдения составлял ≥ 12 мес, у 15 — от 2 до 6 мес. Больных обследовали до и через 1, 3 и 12 мес после иммунизации.

Результаты и обсуждение. У 38 (50,7%) пациентов отмечались стандартные местные вакцинальные реакции легкой и средней степени выраженности, у 1 (1,3%) — общая реакция легкой степени выраженности, у 2 (2,7%) — легкая диарея в течение 1 сут, у 1 (1,3%) — гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы которой были купированы за 7 дней. На протяжении 12 мес наблюдения не выявлено ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов.

Через 1 год наблюдения число ответивших на вакцинацию составило 58%, не ответивших — 42%. Длительность и активность заболевания, возраст старше 50 лет, прием глюкокортикоидов в дозе >10 мг/сут значимо не влияли на вакцинальный ответ. Отмечено снижение иммунного ответа на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по сравнению с отсутствием данного лечения (43 и 68% случаев соответственно), $p=0,058$. Различий на фоне применения ритуксимаба и белимумаба не установлено. Обнаружена тенденция к преобладанию ответивших на вакцинацию среди больных, получавших ГИБП <1 года до иммунизации, а также среди пациентов, которым эта терапия была инициирована после введения ППВ-23. Наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения эпизодов пневмоний, острого и обострения хронического бронхита, синуситов.

Заключение. Показаны достаточная иммуногенность, хорошая переносимость и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ, в том числе получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. Применение ГИБП уменьшает число пациентов с вакцинальным ответом. Если иммунизацию проводить до начала терапии ГИБП или на фоне такого лечения длительностью <1 года, то число ответивших на вакцинацию возрастает. Необходимы дальнейшие длительные проспективные исследования на больших выборках пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; пневмония; вакцинация; 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина; иммуносупрессивная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Галина Михайловна Тарасова; verizubgm@gmail.com

Для ссылки: Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ и др. Безопасность и эффективность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2021;15(3):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-50-56

Safety and efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus

Tarasova G.M., Belov B.S., Cherkasova M.V., Aseeva E.A., Reshetnyak T.M.,
Popkova T.V., Kosheleva N.M.

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

Objective: to study the safety and efficacy of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Patients and methods. The study included 75 patients with definite diagnosis of SLE at the age of 19–68 years, 10 (13%) of them had high SLE activity, 18 (24%) — moderate, 42 (56%) — low, in 5 (7%) patients the disease was in remission. PPV-23 was injected subcutaneously in

a single dose of 0.5 ml. In 60 patients the follow-up period was ≥ 12 months, in 15 — from 2 to 6 months. Patients were examined before and 1, 3 and 12 months after immunization.

Results and discussion. In 38 (50.7%) patients, standard local vaccination reactions of mild and moderate severity were noted, in 1 (1.3%) — a general reaction of mild severity, in 2 (2.7%) — mild diarrhea during 1 day, in 1 (1.3%) — a hyperergic reaction of the Artyus phenomenon type, the symptoms were relieved within 7 days. During 12 months of follow-up, neither exacerbations of SLE, reliably associated with vaccination, nor new autoimmune phenomena, were detected.

After 1 year of observation, the number of responders to vaccination was 58%, non-responders — 42%. The duration and activity of the disease, age over 50 years, glucocorticoid therapy > 10 mg per day, did not significantly affect the vaccine response. There was a decrease in the immune response in patients on biologic DMARDs (bDMARDs) therapy compared to patients without such treatment (43 and 68% of cases, respectively), $p=0.058$. There was no difference between rituximab and belimumab treated subjects. There was a tendency for the prevalence of vaccination responses among patients, who received bDMARDs < 1 year before immunization, as well as among patients in whom this therapy was initiated after the administration of PPV-23. There was a positive trend in decrease of pneumonia, acute and exacerbations of chronic bronchitis episodes and sinusitis.

Conclusion. Sufficient immunogenicity, good tolerability and clinical efficacy of PPV-23 in patients with SLE, including those who received combined immunosuppressive therapy, have been shown. The use of bDMARDs reduces the number of patients with a vaccine response. The number of responders to vaccination increases when immunization is carried out before the initiation of therapy with bDMARDs or when this therapy is initiated < 1 year before immunization. Further long-term prospective studies in large patient cohorts are required.

Key words: systemic lupus erythematosus; pneumonia; vaccination; 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine; immunosuppressive therapy; biologic DMARDs.

Contact: Galina Mikhailovna Tarasova; verizubgm@gmail.com

For reference: Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, et al. Safety and efficacy of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):50–56.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-50-56

По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция (ПИ) признана самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой инфекционных заболеваний. ПИ характеризуется высокой распространенностью, а также ростом устойчивости к ряду антимикробных препаратов. До внедрения универсальной вакцинации против ПИ она ежегодно являлась причиной смерти 1,6 млн человек, в том числе от 0,7 до 1 млн детей [1].

В Российской Федерации вакцинация против ПИ всех взрослых, достигших 50 лет, а также пациентов групп риска включена в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по ряду клинических специальностей и направлена на снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности от данной инфекции [1–7].

Согласно рекомендациям экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики тяжелых респираторных инфекций у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), включая системную красную волчанку (СКВ), и настоятельно рекомендуется этим пациентам [8, 9].

У больных СКВ важным аспектом вакцинации являются ее безопасность и эффективность, особенно на фоне длительной и активной иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования — изучение безопасности и эффективности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 пациентов с СКВ, соответствовавших диагностическим критериям СКВ ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. и критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR 2012 г. [10], среди которых преобладали (88%) женщины

19–68 лет. Длительность СКВ составляла от 6 мес до 42 лет, ее активность, оцененная по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации 2000 г.¹ [11], у 10 (13%) пациентов была высокой, у 18 (24%) — средней, у 42 (56%) — низкой, у 5 (7%) выявлена ремиссия. ППВ-23² вводили подкожно в разовой дозе 0,5 мл. Срок наблюдения у 60 пациентов достигал ≥ 12 мес, у 15 — от 2 до 6 мес.

Из 60 пациентов, обследованных в течение года, 58 получали глюкокортикоиды (ГК) 5–40 мг/сут в пересчете на преднизолон, 46 — гидроксихлорохин (ГКХ), 33 — цитостатики (ЦС), 23 — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе 12 — ритуксимаб (РТМ), 10 — белимумаб (БЛМ) и 1 — сочетание РТМ и БЛМ.

Больные были обследованы исходно, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации. Проводились стандартные клинические и лабораторные исследования, определение уровня антител (АТ) к полисахаридам клеточной стенки *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов VacciZyme™ PCP Ig 2 (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK). Для каждого больного вычисляли коэффициент вакцинального ответа — отношение содержания АТ на момент 2-го и 3-го визитов к исходному. Иммуный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если через год после вакцинации уровень АТ как минимум в 2 раза превышал исходный.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

¹По индексу SLEDAI в модификации 2000 г. (SLEDAI-2K) выделяют следующие степени активности СКВ: 0 баллов — ремиссия, 1–5 баллов — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая, > 20 — очень высокая активность.

²Пневмо-23 (Sanofi Paster), Пневмовакс (MSD).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей и индекса SLEDAI-2K после вакцинации (n=60)

Table 1. Dynamics of immunological parameters and SLEDAI-2K index after vaccination (n=60)

Срок наблюдения	Анти-ДНК <20 Ме/мл,	С3 0,9–1,8 г/л	С4 0,1–0,4 г/л	SLEDAI-2K
1-й визит (исходно)	25,8 [4,9; 65,1]	0,86 [0,8; 1,05]	0,14 [0,1; 0,19]	4 [2; 6]
2-й визит (через 1–3 мес)	26,1 [7,3; 54,2]	0,96 [0,8; 1,1]	0,17 [0,13; 0,19]	2 [2; 4]
3-й визит (через 12 мес)	17,5 [5,0; 51,7]	0,93 [0,8; 1,06]	0,16 [0,12; 0,19]	2 [2; 4]

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2. Показания к вакцинации при высокой активности СКВ (n=9)

Table 2. Indications for vaccination in patients with high SLE activity (n=9)

Показания к вакцинации	Число больных	SLEDAI- 2K
Терапия ЦФ и частые инфекции верхних дыхательных путей	1	14
рецидивирующий бронхит	1	18
Планируемая терапия РТМ и рецидивирующий бронхит	1	14
повторные пневмонии	1	14
Лечение РТМ в анамнезе и повторные пневмонии	1	12
Лечение РТМ и БЛМ в анамнезе и частые инфекции верхних дыхательных путей	1	13
Терапия РТМ и частые инфекции верхних дыхательных путей	3	12; 14; 12

Таблица 3. Динамика уровня пневмококковых АТ в течение 12 мес после вакцинации (n=60)

Table 3. Dynamics of the level of pneumococcal antibodies within 12 months after vaccination (n=60)

Показатель	Исходно (n=60)	Через 1–2 мес (n=54)	Через 12 мес (n=60)
Концентрация АТ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	63,5* [34,9; 101,2]	323,5** [73,8; 454,7]	140,2*** [75,5; 328,6]
Пациенты с иммунным ответом, %		78	58

Примечание. p*** и p**** <0,05.

Результаты

Безопасность. Оценка переносимости вакцинации, в том числе развития поствакцинальных реакций в первые 2–3 мес, показала, что у 33 (44%) из 75 пациентов вакцинальные реакции отсутствовали, у 38 (50,7%) отмечались местные реакции легкой и средней степени выраженности (боль, припухлость, гиперемия кожи в месте инъекции) длительностью от 2 до 7 дней, у 1 (1,3%) – общая слабость на протяжении 1 мес, еще у 2 (2,7%) – легкая диарея в течение 1 сут. Вакцинальные реакции были типичными и полностью обратимыми, не требовали дополнительного лечения. У 1 (1,3%) пациентки развилась гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, симптомы были купированы через 1 нед на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно.

За время наблюдения (12 мес) не выявлено ни одного случая обострения СКВ, непосредственно связанного с вакцинацией, т. е. в ближайшие 2–3 мес после ее проведения. Динамика показателей иммунологической активности и индекса SLEDAI-2K в течение года после иммунизации представлена в табл. 1. У 7 больных за 12 мес возникло умеренное обострение заболевания, по срокам не связанное с введением вакцины: через 3,5–5 мес – у 3, через 12 мес – у 4. У 4 больных обострение СКВ развилось при снижении дозы ГК, у 1 – после психологического стресса, у 1 – на фоне стойко высокой иммунологической активности, обусловленной недостаточной терапией, у 1 – без нарастания им-

мунологической активности. Увеличение активности у 4 пациентов проявлялось кожными высыпаниями и суставным синдромом, у 1 – панникулитом, у 2 – лейкопенией. Все эти симптомы наблюдались и ранее, при предыдущих обострениях заболевания, и были быстро купированы умеренным повышением дозы ГК.

У 33 (55%) из 60 пациентов вакцинация была проведена на фоне низкой степени активности СКВ, у 12 (20%) – средней, у 9 (15%) – высокой, у 6 (10%) – в период ремиссии. В табл. 2 представлены основные показания к вакцинации у больных с высокой активностью СКВ.

Выраженных поствакцинальных реакций, а также ухудшения состояния при высокой активности СКВ не отмечено ни в одном случае. У всех пациентов, получавших анти-В-клеточную терапию (n=5) и терапию циклофосфаном (ЦФ; n=2), наблюдался ответ на вакцинацию.

Иммуногенность. Через 1–2 мес после иммунизации у 78% пациентов выявлено более чем двукратное повышение концентрации пневмококковых АТ, через 12 мес наблюдения у 35 (58%) больных имелись АТ, а у 25 (42%) ответа на вакцинацию не зафиксировано. Динамика концентрации пневмококковых АТ представлена в табл. 3.

Выраженность вакцинального ответа не зависела от возраста пациентов: среди лиц моложе 50 лет (n=46) доля ответивших на вакцинацию составила 52,2%, среди лиц старше 50 лет (n=14) – 50%.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Длительность терапии ГИБП и вакцинальный ответ (n=23)

Table 4. Duration of bDMARDs therapy and vaccination response (n=23)

Показатель	Длительность терапии ГИБП до вакцинации ≤12 мес (n=10)	Длительность терапии ГИБП до вакцинации >12 мес (n=8)	Начало терапии ГИБП после вакцинации (n=5)
Пациенты, ответившие на вакцинацию, n (%)	5 (50)*	1 (12,5)**	4 (80)***

Примечание. $p^{***} = 0,2$, $p^{****} = 0,6$, $p^{*****} = 0,06$.

Таблица 5. Респираторные инфекции у больных СКВ до и после вакцинации (n=60)

Table 5. Respiratory infections in SLE patients before and after vaccination (n=60)

Показатель	В течение 12 мес до вакцинации		В течение 12 мес после вакцинации		p
	абс.	%	абс.	%	
ИВДП	10	19,2	7	11,7	0,3
ИНДП, в том числе:	28	46,7	8	13,3	0,001
пневмония,	11	18,3	4	6,7	0,09
включая повторную (2–3 эпизода)	4	6,7	0	0	
острый бронхит	11	18,3	3	5	0,07
обострение хронического бронхита	6	10	1	1,7	0,2

Примечание. ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей.

Длительность СКВ также не влияла на иммунный ответ: при сроке болезни до 5 лет адекватный вакцинальный ответ наблюдался у 47,6%, от 5 до 10 лет – у 66,7%, свыше 10 лет – у 55,6% пациентов.

У пациентов, которые были иммунизированы на фоне ремиссии СКВ, адекватный вакцинальный ответ обнаружен в 50% случаев, на фоне низкой активности – в 52%, средней – в 50% и высокой – в 100%.

Анализ влияния ГИБП на вакцинальный ответ показал, что применение анти-В-клеточных препаратов снижало число ответивших на иммунизацию по сравнению с таковым при отсутствии данного лечения: 43 и 68% соответственно ($p=0,058$). Длительность терапии ГИБП также влияла на вакцинальный ответ.

Среди пациентов, которые получали ГИБП до вакцинации >12 мес, количество ответивших на иммунизацию было наименьшим (12,5%), тогда как среди больных, леченных ≤12 мес, – 50%. При этом выраженность ответа у последних не зависела от продолжительности терапии ГИБП после вакцинации. Максимальное число лиц с адекватным иммунным ответом (80%) зафиксировано среди пациентов, которым данное лечение было инициировано через 1; 2,5; 4 и 6 (в 2 случаях) мес после вакцинации (табл. 4). Различия на фоне терапии РТМ и БЛМ практически отсутствовали: 50 и 40% лиц с адекватным иммунным ответом соответственно. Таким образом, выявлена тенденция к преобладанию ответивших на вакцинацию среди больных, которые получали ГИБП <1 года до вакцинации и которым это лечение было назначено после иммунизации.

Добавление ЦС к терапии ГК не уменьшало число ответивших на вакцинацию пациентов: 65 и 67% соответственно. Сходные результаты наблюдались при добавлении ЦС к терапии ГИБП и ГК: 44 и 43% ответивших соответственно.

Не было выявлено различий между пациентами, которые в период вакцинации получали ГК в дозе >10 мг/сут ($n=22$) и <10 мг/сут ($n=36$): иммунный ответ зарегистрирован в 59 и 58% случаев соответственно.

Данные о клинической эффективности вакцинации у 60 больных СКВ представлены в табл. 5. В течение года после вакцинации отмечено значимое уменьшение числа инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) по сравнению с таким же периодом до вакцинации (13,5 и 46,7% соответственно; $p=0,0001$); наблюдалась тенденция к уменьшению эпизодов пневмоний, не выявлено ни одного случая повторной пневмонии. У 4 (6,7%) пациентов в течение года после вакцинации возникла пневмония нетяжелого течения, у всех этих больных имелись предрасполагающие факторы развития ИНДП: анти-В-клеточная терапия с отсутствием адекватного вакцинального ответа (у 3), интерстициальное поражение легких (у 1), работа и наличие детей дошкольного возраста, увеличивающие риск вирусного/бактериального инфицирования (у 3).

У 60 пациентов проанализирована динамика иммунологических маркеров СКВ в течение года после вакцинации. За это время не получено данных о значимом повышении иммунологической активности заболевания. После вакцинации не выявлено ни одного нового аутоиммунного феномена, как лабораторного, так и клинического. В первые 3 мес после иммунизации в единичных случаях отмечалось транзиторное повышение или снижение уровня иммунологических маркеров СКВ (анти-ДНК, антинуклеарного фактора, С3- и С4-фракций комплемента) с последующим возвращением к исходным значениям без симптомов обострения заболевания.

Обсуждение. ППВ-23 стала доступной с начала 1980-х гг. Длительный опыт применения ППВ-23 подтверждает ее безопасность в отношении серьезных поствакцинальных осложнений. Незначительные вакцинальные реакции, такие как временное покраснение, отек и боль в месте введения, отмечаются у 30–50% пациентов. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сонливость наблюдаются нечасто. Очень редко могут возникать увеличение лимфатических узлов, диарея, рвота, крайне редко – анафилактические реакции (как на любой другой лекарственный препарат) [12].

Вакцинация больных с ИВРЗ, направленная в первую очередь на предотвращение тяжелых ИНДП, находит все больше сторонников как среди врачей, так и среди пациентов [13–15]. По мере внедрения вакцинации против ПИ в ревматологическую практику увеличивается и доказательная база безопасности таких вакцин при ИВРЗ: в целом они хорошо переносятся, не вызывают обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Проводимые исследования, в том числе в ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности ППВ-23 у больных с ИВРЗ. Результаты собственных исследований показали, что при вакцинации ППВ-23 у больных ревматоидным артритом (РА) частота местных вакцинальных реакций составила 35% [16–19]. В настоящей работе местные реакции наблюдались у 50,7% пациентов, что, возможно, отражает повышенную активность иммунной системы при СКВ. Феномен Артюса, развившийся у 1 пациентки после введения вакцины, — редкая поствакцинальная реакция, которая была купирована в течение нескольких дней без серьезных последствий.

Большинство авторов отмечают отсутствие значимого влияния иммунизации ППВ-23 на активность СКВ по шкале SLEDAI [20–22]. В нашем исследовании также не зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ или нового аутоиммунного феномена, достоверно связанного с проведенной вакцинацией.

В общей популяции в течение 2–3 нед после иммунизации ППВ-23 не менее чем у 80% лиц уровень защитных АТ как минимум в 2 раза превышает исходный. В нашем исследовании 41 (68%) пациент получал комбинированную иммуносупрессивную терапию, включавшую не только ГК и ГХК, но и ЦС и ГИБП. Тем не менее значимое повышение концентрации специфических антител через 1–2 мес после вакцинации отмечалось у 78% больных, а через год сохранялось у 58%, что согласуется с данными других авторов, исследовавших иммуногенность ППВ-23 при РА и СКВ [23].

В настоящей работе прием ГК в дозах >10 мг/сут не приводил к уменьшению числа лиц с вакцинальным ответом по сравнению с остальными пациентами, принимавшими эти препараты в меньших дозах (58 и 59% соответственно), что согласуется с результатами, полученными ранее у больных РА, у которых терапия ГК не оказывала негативного влияния на показатели вакцинального ответа [16].

На фоне терапии ГИБП полноценный иммунный ответ регистрировали реже, чем при лечении без этих препаратов (42 и 58% соответственно; $p=0,058$). Полученные результаты соответствуют наблюдениям других авторов, свидетельствующим о негативном влиянии ГИБП, в частности анти-В-клеточных препаратов, на иммуногенность пневмококковых вакцин [24–26]. При сопоставлении выраженности негативного действия РТМ и БЛМ на иммуногенность вакцин в проведенном нами исследовании значимых различий не обнаружено. Впервые проанализировано влияние длительности терапии ГИБП на выраженность вакцинального ответа. Выявлена тенденция к преобладанию числа ответивших на вакцинацию (80%) среди пациентов, у которых терапия ГИБП начата после иммуниза-

ции, а также среди больных, получавших данные препараты <12 мес перед вакцинацией (50%). Наименьшее число лиц с иммунным ответом наблюдалось среди пациентов, которые находились на терапии ГИБП >12 мес перед введением вакцины (12,5%).

Эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания, чтобы не спровоцировать теоретически возможное обострение болезни. Однако необходимость вакцинировать пациента нередко возникает при средней и высокой активности СКВ, например при частых рецидивирующих ИНДП, включая повторные пневмонии, а также перед планируемым усилением иммуносупрессивной терапии, в частности перед назначением ГИБП. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики в состоянии пациентов, вакцинированных на фоне высокой и средней активности СКВ, как по индексу SLEDAI, так и по основным иммунологическим показателям на протяжении 12 мес наблюдения. При этом переносимость вакцинации у них была не хуже, чем у больных с низкой активностью СКВ, а число ответивших на иммунизацию не уменьшалось. У больных с высокой активностью СКВ в нашем исследовании 100% вакцинальный ответ, вероятно, можно объяснить тем, что у них активная иммуносупрессивная терапия, негативно сказывающаяся на выработке защитных антител, еще только планировалась или была начата недавно. Эти результаты позволяют обсуждать безопасность вакцинации, проведенной не только в неактивную стадию заболевания, но и на фоне средней и высокой активности СКВ.

В целом клиническая эффективность вакцинации была подтверждена положительной динамикой — уменьшением случаев пневмоний, острого и обострения хронического бронхита, а также более легким течением пневмонии по сравнению с предыдущими ее эпизодами. Кроме того, у многих пациентов после вакцинации реже возникала острая респираторная вирусная инфекция.

Заключение

1. Показаны достаточная иммуногенность и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ.
2. Вакцинация ППВ-23 отличается хорошей переносимостью, безопасна для больных с низкой и средней активностью СКВ. При необходимости возможна вакцинация пациентов с высокой активностью заболевания без увеличения риска развития нежелательных явлений.
3. В первые 3 мес после вакцинации в единичных случаях может отмечаться транзиторное повышение или снижение уровня иммунологических маркеров СКВ с последующим его возвращением к исходным значениям. В течение года динамика основных маркеров СКВ носит разнонаправленный характер, что отражает нестабильность иммунологических показателей при данном заболевании, а не реакцию на введение вакцины.
4. РТМ и БЛМ негативно влияют на иммуногенность вакцины ППВ-23, однако при соблюдении сроков ее введения число пациентов с вакцинальным ответом возрастает.
5. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения и подтверждения полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal clinical guidelines for the vaccination of pneumococcal infection in adults. *Pul'monologiya*. 2019;29(1):19-34. (In Russ.)].
2. Таточенко ВК, Озеретковский НА. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд. Москва: Боргес; 2018. [Tatochenko VK, Ozeretskoy NA. *Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik*. 13th ed.]. Moscow: Borges; 2018].
3. Mykietiuik A, Carratala J, Dominguez A, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul;25(7):457-62. doi: 10.1007/s10096-006-0161-8.
4. Fisman D, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42(8):1093-101. doi: 10.1086/501354. Epub 2006 Mar 13.
5. Johnstone J, Marrie T, Eurich D, et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2007 Oct 8;167(18):1938-43. doi: 10.1001/archinte.167.18.1938.
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
7. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):191-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240.
8. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
9. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
10. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
11. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
12. Козлов РС. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(1):61-9. [Kozlov RS. Modern possibilities of specific prevention of pneumococcal infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2002;4(1):61-9. (In Russ.)].
13. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Moller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017 Nov;46(6):446-53. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774. Epub 2017 Feb 1.
14. Loubet P, Kerneis S, Groh M, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015 Jul 17;33(31):3703-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012. Epub 2015 Jun 11.
15. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 4;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4.
16. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-80. [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmtologiya*. 2016;54(6):674-80 (In Russ.)].
17. Bukhanova D, Sergeeva M, Belov B, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in ra patients: results of a 4-year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1060. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1586
18. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
19. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):785-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
20. Puges M, Biscay P, Barnette T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211. Epub 2016 May 9.
21. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6:37817. doi: 10.1038/srep37817.
22. Bühler S, Eperon G, Ribl C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015 Jul 28;145:w14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159. eCollection 2015.
23. Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15;34(2):147-53. doi: 10.1086/338043. Epub 2001 Dec 4.
24. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246.
25. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 30;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358.
26. Binder M, Otto F, Mertelsmann R, et al. The epitope recognized by rituximab. *Blood*. 2006 Sep 15;108(6):1975-8. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639. Epub 2006 May 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.04.2021/21.05.2021/24.05.2021

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.

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Кошелева Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

Значение бессимптомной гиперурикемии при анкилозирующем спондилите

Балабанова Р.М., Ильиных Е.В., Подряднова М.В., Глухова С.И., Урумова М.М.

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

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

За последние десятилетия отмечено увеличение частоты бессимптомной гиперурикемии (БГУ), к которой относят повышенный уровень (>360 мкмоль/л) мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у пациентов с отсутствием клинических проявлений подагры. Имеются сообщения о БГУ при различных ревматических заболеваниях. В основном они касаются остеоартрита, при котором БГУ является одним из проявлений метаболического синдрома. Отмечается связь БГУ с легочной гипертензией при системном склерозе; с артериальной гипертензией (АГ) у мужчин с серонегативным ревматоидным артритом; с распространенным кожным псориазом и метаболическими нарушениями при псориатическом артрите. Практически отсутствуют данные о БГУ при анкилозирующем спондилите (АС), что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования — оценить ассоциацию БГУ с длительностью и активностью АС и наличием коморбидных заболеваний.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 48 историй болезни пациентов с диагностированным АС, находившихся на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2015 по 2019 г., у которых уровень МК в сыворотке крови составлял >360 мкмоль/л.

Результаты и обсуждение. Более половины пациентов с АС и БГУ имели избыточную массу тела, 21% страдали ожирением. У 43,7% пациентов диагностирована АГ. Хроническая болезнь почек II–III стадии выявлена у 16,7% больных, мочекаменная болезнь — у 18,8%. У 4 (8,3%) пациентов имелся сахарный диабет. Уровень МК в сыворотке крови у пациентов с АС составлял $422,0 \pm 61,6$ мкмоль/л.

У больных АС отмечена ассоциация БГУ с возрастом, длительностью и активностью заболевания. Статистически значимой взаимосвязи ГУ с уровнями глюкозы, холестерина, креатинина, индексом массы тела не установлено. При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая связь между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и возрастом пациентов ($r=-0,54$, $p<0,001$), длительностью болезни ($r=-0,40$, $p<0,05$), уровнем холестерина ($r=-0,48$, $p=0,01$), уровнем МК ($r=-0,45$, $p=0,03$) и артериальным давлением ($r=-0,54$, $p<0,001$). Не наблюдалось связи между активностью болезни и СКФ ($p>0,05$).

Заключение. При АС выявлена ассоциация между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и длительностью и активностью заболевания, возрастом пациента.

Ключевые слова: мочевая кислота; бессимптомная гиперурикемия; анкилозирующий спондилит; реактивный артрит; псориатический артрит.

Контакты: Балабанова Римма Михайловна; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Ильиных ЕВ, Подряднова МВ и др. Значение бессимптомной гиперурикемии при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2021;15(3):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-57-61

Significance of asymptomatic hyperuricemia in ankylosing spondylitis

Balabanova R.M., Ilyinykh E.V., Podryadnova M.V., Glukhova S.I., Urumova M.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Over the past decades, there has been an increase in the incidence of asymptomatic hyperuricemia (AHU), which includes an increased level (>360 $\mu\text{mol/L}$) of uric acid (UA) in the blood serum of patients with no clinical manifestations of gout. AHU is reported in various rheumatic diseases, mainly in osteoarthritis, in which AHU is one of the manifestations of the metabolic syndrome. There is relationship between AHU and pulmonary hypertension in systemic sclerosis, arterial hypertension (AH) in men with seronegative rheumatoid arthritis, extensive cutaneous psoriasis and metabolic disorders in psoriatic arthritis. There are almost no data on AHU in ankylosing spondylitis (AS), which served objective for this work.

Objective: to assess the association of AHU with AS duration and activity and the presence of comorbid diseases.

Patients and methods. A retrospective analysis of 48 medical histories of patients with diagnosed AS, who were treated in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2015 to 2019 years, whose serum UA level was >360 $\mu\text{mol/L}$.

Results and discussion. More than half of patients with AS and AHU were overweight, 21% were obese. AH was diagnosed in 43.7% of patients. Stage II–III chronic kidney disease was detected in 16.7% of patients, urolithiasis — in 18.8%. 4 (8.3%) patients had diabetes mellitus. The serum UA level in patients with AS was 422.0 ± 61.6 $\mu\text{mol/L}$.

In patients with AS, an association between AHU and age, duration and disease activity was noted. There was no statistically significant rela-

tionship between HG and blood glucose, cholesterol, creatinine levels, body mass index. Correlation analysis revealed a statistically significant relationship between the glomerular filtration rate (GFR) and the age of patients ($r=-0.54$, $p<0.001$), the duration of the disease ($r=-0.40$, $p<0.05$), cholesterol level ($r=-0.48$, $p=0.01$), UA level ($r=-0.45$, $p=0.03$) and blood pressure ($r=-0.54$, $p<0.001$). There was no association between disease activity and GFR ($p>0.05$).

Conclusion. In AS, an association between an increased level of UA in the blood serum and the duration and activity of the disease, and patient's age, was established.

Key words: uric acid; asymptomatic hyperuricemia; ankylosing spondylitis; reactive arthritis; psoriatic arthritis.

Contact: Rimma Mikhaylovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Ilyinykh EV, Podryadnova MV, et al. Significance of asymptomatic hyperuricemia in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-57-61

В последние десятилетия отмечается нарастание частоты бессимптомной гиперурикемии (БГУ), к которой относятся повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений подагры [1]. Распространенность БГУ в разных странах колеблется от 2,6 до 36%, при этом чаще ее выявляют у лиц пожилого возраста [2–4]. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи гиперурикемии (ГУ) не только с подагрой, но и с метаболическим синдромом [5, 6]. Нарушение баланса между образованием МК и ее элиминацией из организма приводит к появлению и накоплению кристаллов моноурата натрия (МУН), которые оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов и функцию почек, вызывают воспаление суставов [7]. Показано, что БГУ ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ), является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек (ХБП), нарушений углеводного обмена и других заболеваний [7, 8].

Значение ГУ при ревматических заболеваниях изучено недостаточно. При остеоартрите выявлена взаимосвязь ГУ не только с более выраженным образованием остеофитов, но и с клиническими проявлениями метаболического синдрома — ожирением, сахарным диабетом (СД) [9]. Было отмечено, что ГУ чаще встречается у мужчин с серонегативным ревматоидным артритом (РА) и является у них фактором риска поражения периферических сосудов и смертности [10]. Кроме того, у значительного числа больных РА обнаруживали периастикулярное отложение кристаллов МУН [11, 12]. При системной склеродермии выявлена связь ГУ с легочной АГ [13, 14]. Большое число исследований посвящено изучению взаимного влияния ГУ и псориаза. У больных псориазом с артритом (ПсА) отмечена связь ГУ с распространенным кожным псориазом, гиперхолестеринемией и поражением почек [15], а также с длительностью болезни, ожирением, наличием ССЗ [16].

С помощью двухэнергетической компьютерной томографии скопление кристаллов МУН обнаруживали в крестцово-подвздошных суставах у больных анкилозирующим спондилитом (АС) [17]. Однако данные о БГУ при спондилоартритах практически отсутствуют, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования — изучение ассоциации БГУ с длительностью и активностью АС, наличием коморбидных заболеваний.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 48 историй болезни пациентов с диагностированным АС

(модифицированные Нью-Йоркские критерии АС, 1984 г.), находившихся на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2015 по 2019 г. У всех пациентов оценивали антропометрические данные, индекс массы тела (ИМТ), выполняли лабораторные исследования (определение уровней глюкозы, креатинина, МК, СРБ в сыворотке крови). Для установления активности АС использовали индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью уравнения CKD-EPI [18].

Общая характеристика пациентов с АС представлена в табл. 1. Преобладали лица мужского пола — 87,5%, молодого возраста (18–45 лет) — 62,5%, средний возраст больных составлял 39,5±12,5 года. Хотя заболевание начиналось с типичных для АС симптомов (боли и/или скованности в поясничном отделе позвоночника), у 20 (41,6%) пациентов диагноз был установлен через 1–5 лет после дебюта заболевания, у 10 (20,8%) — через 10 лет и у остальных больных — в более поздние сроки. У большинства пациентов с АС длительность болезни превышала 5 лет. В анамнезе ни у одного из пациентов не было указаний на наличие острых приступов артрита, характерных для подагры.

Активность заболевания была высокой — средний уровень BASDAI составил 5,17±1,1. Практически все пациенты (95,8%) были позитивны по HLA-B27. По данным инструментального обследования 43,8% пациентов имели сакроилиит III–IV стадии по Kellgren, 56,2% — двусторонний сакроилиит II стадии в сочетании с кокситом и артритом, преимущественно коленных суставов. Увеит был диагностирован у 6 (12,5%) пациентов. В большинстве случаев, как уже было указано, отмечалась высокая клинико-лабораторная активность: повышение уровня СОЭ (в 72,9%) и СРБ (в 64,6%).

Анализ биохимических показателей выявил, что средний уровень глюкозы в крови составлял 5,7±1,2 ммоль/л. СД 2-го типа имелся у 4 (8,3%) пациентов, преимущественно старше 45 лет, и у 1 больного 37 лет. ИМТ равнялся в среднем 26,5±5,9, что свидетельствовало о наличии избыточной массы тела у пациентов с АС. Только у четверти пациентов была нормальная масса тела, а почти 21% страдали ожирением.

АГ II–III стадии отмечалась у 43,8% пациентов, у 2 больных в анамнезе имелось указание на инфаркт миокарда.

Все пациенты с АС длительно получали различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 29 (60,4%) при наличии синовита — внутрисуставные (в/с)

инъекции глюкокортикоидов (ГК). Синтетические базисные противовоспалительные препараты ранее назначались всем пациентам: сульфасалазин 1,5–2 г/сут – 30 (62,5%), метотрексат (МТ) 10–20 мг/нед – 18 (37,5%). В связи с недостаточным эффектом предшествующей терапии 23 (47,9%) больным было начато лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): инфликсимабом – 4, голимумабом – 7, адалимумабом – 2 и этанерцептом – 10.

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: двусторонний χ^2 -критерий Пирсона, непарный t -критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ по методу Спирмана.

Результаты. Уровень креатинина у пациентов с АС и БГУ составлял $89,1 \pm 25,3$ мкмоль/л. У 8 (16,7%) из них диагностирована ХБП II–III стадии. При УЗИ почек у 9 (18,8%) пациентов подтверждена мочекаменная болезнь (МКБ).

Средний уровень МК в сыворотке крови равнялся $422,0 \pm 61,6$ мкмоль/л. На основании этих данных пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 22 (45,8%) пациента, у которых сывороточный уровень МК был в пределах 360–420 мкмоль/л, во 2-ю группу – 26 (54,2%) пациентов с МК в сыворотке крови >420 мкмоль/л. Максимальное значение МК (693 мкмоль/л) зарегистрировано у пациента с подтвержденным на догоспитальном этапе амилоидозом почек.

При сопоставлении результатов обследования пациентов с АС, имевших уровень МК ≤ 420 мкмоль/л и >420 мкмоль/л, выявлено, что больные АС с более высоким уровнем МК были старше и имели большую активность болезни (табл. 2). Различий по уровням креатинина, глюкозы, холестерина, СКФ, количеству пациентов с ХБП и МКБ, ИМТ и уровню артериального давления не обнаружено ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе выявлена статистически значимая связь между СКФ и возрастом пациентов ($r = -0,54$, $p < 0,001$), длительностью болезни ($r = -0,40$, $p < 0,05$), уровнем

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с АС и БГУ (n=48)
Table 1. General characteristics of patients with AS and AHU (n=48)

Показатель	Значение
Общая характеристика:	
возраст, годы	$39,5 \pm 12,5$
пол (мужчины/женщины), n (%)	$42 (87,5)/6 (12,5)$
ИМТ, кг/м ²	$26,5 \pm 5,9$
Лабораторные данные (сывороточный уровень):	
гемоглобин, г/л	143 ± 20
СОЭ, мм/ч	$16,5 [7,5; 33,5]$
МК, мкмоль/л	$422,0 \pm 61,6$
креатинин, мкмоль/л	$89,1 \pm 25,3$
глюкоза, ммоль/л	$5,7 \pm 1,2$
холестерин, ммоль/л	$5,0 \pm 0,9$
СРБ, мг/л	$11 [2; 25,5]$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$77,8 \pm 20,3$
Клинические данные:	
длительность заболевания, годы	$14 [8,0; 23,0]$
время от появления симптомов до установления диагноза, годы	$6,0 [8,0; 23,0]$
BASDAI	$5,2 \pm 1,1$
HLA-B27-ассоциированный АС, n (%)	$46 (95,8)$
увейт, n (%)	$6 (12,5)$
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД	$4 (8,3)$
АГ	$34 (57)$
инфаркт миокарда	$2 (4,2)$
ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	$10 (20,8)$
ХБП $\geq$ II стадия (СКФ <89 мл/мин/1,73м ²)	$8 (16,7)$
Терапия, n (%):	
НПВП	$48 (100)$
ГК (в/с)	$29 (60,4)$
МТ	$18 (37,5)$
Сульфасалазин	$30 (62,5)$
ГИБП	$23 (47,9)$

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с АС с разным уровнем МК и БГУ
Table 2. Comparative characteristics of patients with AS with different levels of UA and AHU

Показатель	МК ≤ 420 мкмоль/л	МК >420 мкмоль/л	p
Возраст, годы	$36,3 \pm 12,5$	$44,1 \pm 11,2$	$<0,05$
Длительность болезни, годы	$12,5 [7,0; 23,0]$	$14 [9,0; 35,0]$	$<0,05$
BASDAI	$5,0 \pm 1,0$	$5,6 \pm 1,3$	$<0,05$
СОЭ, мм/ч	$12 [5,0; 29,0]$	$20 [12,5; 34,5]$	$<0,05$
СРБ, мг/л	$11,2 [1,2; 21,3]$	$11,4 [3,4; 27,3]$	$>0,05$

холестерина ($r = -0,48$, $p = 0,01$), уровнем МК ($r = -0,45$, $p = 0,03$) и артериальным давлением ($r = -0,54$, $p < 0,001$). Связи между СКФ и ИМТ, уровнем глюкозы в крови, как и между показателями активности заболевания и СКФ, не установлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Обсуждение. По данным литературы, БГУ чаще встречается у пожилых людей с метаболическим синдромом – ожирением, гипергликемией, гиперхолестеринемией, АГ. Обсуждается вклад ГУ в исходы ССЗ [6, 7]. В анализируемой нами группе больных выявлена зависимость уровня МК в сыворотке крови от возраста, длительности болезни, что совпадает с данными популяционных исследований [15]. Хотя не обнаружено статистически значимых различий и ассоциации между ГУ и метаболическими нарушениями у

пациентов с АС, исследование продемонстрировало наличие у большинства пациентов избыточной массы тела, у 21% ожирения, у 43,7% АГ, у 8% СД. Обращает на себя внимание развитие сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда) у пациентов молодого возраста, что, вероятно, свидетельствует о раннем формировании атеросклеротических изменений и требует дальнейшего изучения.

Снижение функции почек (ХБП II–III стадии у 16,7% больных) может быть следствием как хронической ГУ, так и длительного применения НПВП [19, 20], а также проявлением основного заболевания. Выявленная корреляция между СКФ и уровнем МК в сыворотке крови позволяет сделать вывод о необходимости контроля функции почек, сывороточного уровня МК у пациентов с АС.

Кроме того, при АС была отмечена связь ГУ с активностью болезни. Пациенты с высоким уровнем МК имели более высокие значения BASDAI и СОЭ, отражающие активность АС. Изучение динамики показателей МК в сыворотке крови в зависимости от уровня воспаления является актуальной проблемой [21, 22]. Так, L. Hasikova и соавт. [23] провели исследование, в котором с учетом снижения уровня МК в сыворотке крови в момент острого подагрического воспаления, а также предположения, что причиной таких изменений может являться системная воспалительная реакция, определяли, влияет ли терапия ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) на уровень МК у пациентов с ревматическими заболеваниями и коррелирует ли уровень МК с уровнем провоспалительных цитокинов. В исследование было включено 128 пациентов с РА (n=44), АС (n=45), ПсА (n=23) и ювенильным идиопатическим артритом

(n=16, взрослые больные). У всех пациентов через 3 мес после начала лечения ингибиторами ФНО уровень МК статистически значимо повысился, тогда как уровни СРБ, интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ8 и других цитокинов значительно снизились. Ни один из оцененных лабораторных параметров не оказал статистически значимого влияния на показатели МК.

Если рассматривать АС как модель хронического воспаления, то интересным представляется дальнейшее изучение ассоциации уровня МК с активностью заболевания, в том числе при использовании различных групп препаратов для лечения АС. Целесообразно накопление данных о пациентах с АС, имеющих повышенный уровень МК в сыворотке крови. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности уратснижающей терапии при БГУ [2, 3]. Поэтому при ведении пациентов с АС и БГУ (по аналогии с ведением пациентов с подагрой) основополагающими могут стать принципы, сформулированные в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR): *каждый пациент должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД, курение. Профилактику и терапию выявленных нарушений следует рассматривать как неотъемлемую часть лечения; каждый пациент должен получить рекомендации относительно образа жизни: снижения массы тела (при необходимости) и выполнения регулярных физических упражнений [24].*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186-91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
- Roman YM, The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Perspectives on the Epidemiology of Gout and Hyperuricemia. *Hawaii J Med Public Health*. 2019 Feb;78(2):71-6.
- Kim JW, Kwak SG, Lee H, et al. Prevalence and incidence of gout in Korea: data from the national health claims database 2007-2015. *Rheumatol Int*. 2017 Sep;37(9):1499-506. doi: 10.1007/s00296-017-3768-4. Epub 2017 Jul 4.
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
- Brucato A, Gianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr;74:8-17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001. Epub 2020 Jan 15.
- Gaffo AL, Edwards NL, Saag RG. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):240. doi: 10.1186/ar2761. Epub 2009 Aug 19.
- Фомин ВВ, Морозова ТЕ, Цурко ВВ. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск — как ими управлять в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2019;(12):75-83. [Fomin VV, Morozova TE, Tsurko VV. Hyperuricemia, gout, and high cardiovascular risk. How to manage them in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;(12):75-83. (In Russ.)].
- Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016 Apr;36(4):567-73. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7. Epub 2016 Jan 7.
- Kuo D, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Hyperuricemia and incident cardiovascular disease and noncardiac vascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:523897. doi: 10.1155/2014/523897. Epub 2014 Aug 17.
- Petsch C, Aranjó EG, Engebrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):663-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014. Epub 2015 Dec 2.
- Wang P, Smith SE, Garg K, et al. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT. *RMD Open*. 2018 Mar 9;4(1):e000593. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000593. eCollection 2018.
- Madej M, Morgiel E, Luczak A, et al. Coexistence of systemic sclerosis and gout? Hyperuricemia in systemic sclerosis: case report and literature review. *Ann Acad Med Stetin*. 2012;58(1):28-32.
- Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019 Jul 31;28(153):190023. doi: 10.1183/16000617.0023-2019. Print 2019 Sep 30.
- Bruce IN, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2000 Feb;6(1):6-9.
- AlJohani R, Polachek A, Ye JY, et al. Characteristic and outcome of psoriatic arthritis patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2018 Feb;45(2):213-17. doi: 10.3899/jrheum.170384. Epub 2017 Dec 1.
- Zhu J, Li A, Jia E, et al. Monosodium urate crystal deposition associated with the progress of radiographic grade at the sacroiliac joints in axial SpA: a dual-energy CT

- study. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 2;19(1):83. doi: 10.1186/s13075-017-1286-0.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
19. Obermayr R, Temmi C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Dec; 19(12):2407-13. doi: 10.1681/ASN.2008010080. Epub 2008 Sep 17.
20. House AA, Silva Oliveira S, Ronco C. Anti-inflammatory drugs and the kidney. *Int J Artif Organs*. 2007 Dec;30(12):1042-6. doi: 10.1177/039139880703001203.
21. Schlesinger N, Schumacher HR Jr, Beutler AM. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis*. 1998 Jul;57(7):443-4. doi: 10.1136/ard.57.7.443.
22. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1950-3.
23. Hasikova L, Pavlikova M, Hulejova H, et al. Serum uric acid increases in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases after 3 months of treatment with TNF inhibitors. *Rheumatol Int*. 2019 Oct;39(10):1749-57. doi: 10.1007/s00296-019-04394-6. Epub 2019 Jul 31.
24. 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 management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(6):600-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2020/1.03.2021/7.03.2021

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.

Балабанова Р.М. <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

Ильиных Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

Подряднова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4190-4471>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой

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

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

Подагра может оказывать значительное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов.

Цель исследования — оценка динамики показателей КЖ и возможности достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) у больных подагрой с неэффективностью и/или наличием противопоказаний к назначению аллопуринола, получающих фебуксостат.

Пациенты и методы. В проспективное одноцентровое исследование было включено 80 пациентов с диагнозом подагры. Период наблюдения составил не менее 6 мес применения аллопуринола или фебуксостата (Азурикс®) в дозах, необходимых для достижения целевого уровня МК.

При инициации уратснижающей терапии назначался аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы (максимально до 900 мг/сут) до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л). Пациентов с неэффективностью аллопуринола и/или наличием неблагоприятных реакций (НР) переводили на фебуксостат 80–120 мг/сут.

Все больные для профилактики приступов артрита получали низкие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или колхицин 0,5 мг/сут либо глюкокортикоиды 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

При первом и последнем визитах пациенты, которым проводилась терапия фебуксостатом, заполняли опросник SF-36.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес наблюдения уратснижающую терапию получали 70 (88%) пациентов, из них 51 (73%) достиг целевого уровня МК. Титрование дозы аллопуринола потребовалось 26 больным, из которых 14 (54%) достигли цели лечения.

В связи с неэффективностью аллопуринола 32 пациента были переключены на фебуксостат, что в 69% случаев позволило достичь нормоурикемии. У 15 (68%) из 22 пациентов, которым была иницирована терапия фебуксостатом в связи с наличием НР на аллопуринол, также зафиксирован целевой уровень МК.

У пациентов, получавших фебуксостат и достигших целевого уровня МК, улучшились показатели КЖ: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность и общее физическое благополучие ($p < 0,05$ во всех случаях). У пациентов, не достигших при приеме фебуксостата целевого уровня МК, улучшились такие показатели, как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и интенсивность боли ($p < 0,05$ во всех случаях). Высокая приверженность терапии отмечалась у 63% пациентов, получавших фебуксостат, и у 36% — аллопуринол.

Заключение. У пациентов с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола прием фебуксостата в 69% случаев позволяет достичь целевого уровня МК, а также улучшить показатели КЖ и приверженность терапии.

Ключевые слова: подагра; качество жизни; уратснижающая терапия; фебуксостат.

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

Для ссылки: Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. Современная ревматология. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68

Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout

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

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

Gout can have a significant impact on the quality of life (QoL) of patients.

Objective: to assess the dynamics of QoL indicators and the possibility of achieving the target level of uric acid (UA) in patients with gout on febuxostat therapy, with ineffectiveness and / or contraindications to the allopurinol administration.

Patients and methods. The prospective, single-center study included 80 patients with gout. The follow-up period was at least 6 months of allopurinol or febuxostat (Azurix®) therapy in doses required to achieve the target UA level.

When urate-lowering therapy was initiated, allopurinol 100 mg per day was prescribed, followed by dose titration (up to maximum of 900 mg per day) until the target UA level was reached (<360 μ mol/L). Patients with ineffectiveness of allopurinol and / or adverse reactions (ADRs) were transferred to febuxostat 80–120 mg per day.

To prevent arthritis attacks, all patients received low doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs or colchicine 0.5 mg per day or glucocorticoids 7.5 mg per day (in prednisolone equivalent).

At the first and last visits, patients on febuxostat completed the SF-36 questionnaire.

Results and discussion. After 6 months of follow-up, 70 (88%) patients received urate-lowering therapy, of whom 51 (73%) reached the target UA level. Allopurinol dosage titration required 26 patients, of whom 14 (54%) achieved the treatment goal. Due to the ineffectiveness of allopurinol,

32 patients were switched to febuxostat, which allowed to achieve normouricemia in 69% of cases. Fifteen (68%) of 22 patients who were initiated with febuxostat due to ADRs to allopurinol also achieved the target UA level.

Patients who received febuxostat and reached the target UA level improved QoL indicators: role-physical functioning, bodily pain, general health, vitality and general physical well-being ($p < 0.05$ in all cases). Patients who did not reach the target UA level on febuxostat therapy improved such indicators as physical functioning, role-physical functioning, and bodily pain ($p < 0.05$ in all cases). High compliance was observed in 63% of patients, treated with febuxostat and in 36% of patients, treated with allopurinol.

Conclusion. In patients with ineffectiveness or intolerance to allopurinol, in 69% of cases febuxostat allows to achieve the target UA level and improving QoL and compliance.

Key words: gout; quality of life; urate-lowering therapy; febuxostat.

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

For reference: Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68

Подагра — наиболее часто встречающаяся форма артрита, значительно ухудшающая функцию суставов и качество жизни (КЖ) пациентов [1]. Ухудшение КЖ при подагре связывают как с особенностями ее клинических проявлений (острыми мучительно болезненными приступами артрита, формированием костных деструкций, подкожных и внутритканевых тофусов, сопутствующими заболеваниями, включая поражение сердечно-сосудистой системы и почек, метаболический синдром и его компоненты) [2–5], так и с социально-демографическими факторами (возраст, пол, индекс массы тела — ИМТ — и др.) [6]. Подагра затрагивает многие аспекты жизни больного, ограничивая во время приступов его повседневную и профессиональную деятельность, вызывая значительную стигматизацию и чувство вины за развитие обострений, что приводит к маскировке боли и сокрытию симптомов и последствий болезни [7], а также к депрессии, распространенность которой у таких пациентов колеблется от 13,5 до 20% [8]. Поскольку подагра часто связана с коморбидными состояниями, не всегда ясно, что является основной причиной ухудшения КЖ [9]. Кроме того, важно понимать, каково влияние лечения на КЖ. Несмотря на доступность уратснижающих препаратов, у многих пациентов не удается достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, в том числе из-за плохой приверженности терапии [10–12]. По данным большинства исследований, высокая комплаентность и удовлетворенность лечением положительно коррелировали с КЖ [13, 14]. В то же время имеются противоположные результаты, свидетельствующие о том, что аллопуринол не улучшал показатели КЖ, связанные с физическим здоровьем [5, 15]. Одним из способов повышения приверженности терапии при подагре и уменьшения страха обострения являются строгий врачебный контроль, обучение пациентов, использование наиболее эффективных методов лечения, включая уратснижающие и противовоспалительные препараты, имеющие удобный режим приема [14].

Подагру можно полностью контролировать, если достигается и поддерживается целевой уровень МК в сыворотке крови, который должен быть < 360 мкмоль/л [16]. Несмотря на внедрение стратегии «Лечение до достижения цели» [17], у части пациентов результаты терапии до сих пор остаются неудовлетворительными. Так, во французской когорте больных подагрой, в первый год лечения целевой уровень МК в сыворотке крови был достигнут примерно у четверти пациентов [18], а в США за этот же период — только у трети [19]. Установлено, что при отсутствии контроля подагры КЖ у больных становится хуже, чем в популяции [20]. При

этом неясно, можно ли улучшить показатели КЖ у пациентов, полностью или частично резистентных к уратснижающей терапии, у которых сывороточный уровень МК превышает целевой даже при использовании максимальных доз препаратов.

Цель исследования — оценка динамики показателей КЖ и возможности достижения целевого уровня МК у больных подагрой с неэффективностью и/или наличием противопоказаний к назначению аллопуринола, получающих фебуксостат.

Пациенты и методы. Данная работа проведена в рамках «Одноцентрового открытого проспективного исследования влияния комбинированной уратснижающей (фебуксостат — Азурикс® — в сравнении с аллопуринолом) и противовоспалительной терапии на КЖ, риск развития приступов артрита и уровень урикемии у пациентов с подагрой в клинической практике» [21].

В исследование включали пациентов с подагрой, обследованных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: пациенты обоего пола старше 18 лет с установленным диагнозом подагры (классификационные критерии American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, ACR/EULAR 2015 г.); пациенты как в отсутствие, так и на фоне лечения аллопуринолом, не достигшие целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л; для больных тяжелой тофусной подагрой < 300 мкмоль/л); подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению Азурикса (фебуксостат) [22] и аллопуринола [23]; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) $\geq$ III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин (формула СКД-EPI); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) > 2 норм; некомпенсированный сахарный диабет (СД; сывороточный уровень гликированного гемоглобина — HbA1c $> 7\%$); наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное уча-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Общая характеристика больных подагрой (n=80)
General characteristics of patients with gout (n=80)

Параметр	Значение
Общая характеристика:	
возраст, годы, $M \pm \sigma$	51,1 $\pm$ 10,8
пол (мужчины/женщины), n (%)	74 (93)/6 (7)
рост, см, $M \pm \sigma$	178,1 $\pm$ 8,4
масса тела, кг, $M \pm \sigma$	97,9 $\pm$ 20,3
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	30,9 $\pm$ 6
Лабораторные данные (сывороточный уровень):	
МК, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	531,4 $\pm$ 90,5
креатинин, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	98,8 $\pm$ 21,4
АСТ, ед/л, $M \pm \sigma$	22,7 $\pm$ 7,5
АЛТ, ед/л, $M \pm \sigma$	30,5 $\pm$ 14,9
КФК, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	102,85 [79; 140,1]
глюкоза, ммоль/л, $M \pm \sigma$	5,9 $\pm$ 1,2
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,1 [0,9; 7,35]
HbA1c, %, $M \pm \sigma$, в том числе	
у пациентов без СД II типа	5,5 $\pm$ 0,5
у пациентов с СД II типа	5,8 $\pm$ 0,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , $M \pm \sigma$	79,1 $\pm$ 20,3
Клинические данные:	
длительность подагры, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 8]
число пораженных суставов (анамнез), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]
частота приступов артрита в год, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 20]
пациенты с хроническим течением подагры, n (%)	42 (53)
пациенты с интермиттирующим течением подагры, n (%)	38 (47)
наличие тофусов, n (%)	38 (47)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД	9 (11)
АГ	43 (54)
ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	40 (50)
ХБП $\geq$ III стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)	18 (23)
Профилактическая противовоспалительная терапия, n (%):	
НПВП	13 (16)
колхицин	58 (73)
ГК	9 (11)

стие пациента в любом другом клиническом исследовании.

При инициации уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л), максимально до 900 мг/сут, а у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — до 300 мг/сут.

Пациентам, у которых не произошло снижения уровня МК при использовании максимально возможных доз аллопуринола и/или имелись связанные с ним нежелательные реакции (НР), в том числе по данным анамнеза, назначали Азурикс (фебуксостат) в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 6 мес непрерывного применения фебуксостата. После скрининга и включения в исследование плановые визиты проходили на 14-й день, через 3 и 6 мес после начала уратснижающей терапии. Пациенты, получавшие аллопуринол, каждые 2 нед дополнительно посещали врача с целью титрования дозы препарата.

Для профилактики приступов острого артрита назначали стандартную противовоспалительную терапию,

включавшую один из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в минимальных терапевтических дозах или колхицин 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний — глюкокортикоиды (ГК) по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбор конкретного препарата осуществлялся индивидуально.

Во время первого и последнего (через 6 мес) визитов все пациенты, в том числе получавшие фебуксостат, с целью оценки показателей КЖ заполняли опросник SF-36, содержащий 36 вопросов о состоянии здоровья, сгруппированных в 8 шкал, которые формируют два показателя — «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» [24]. Приверженность терапии оценивали с помощью опросника Мориски–Грина [25].

Артрит выявлялся либо врачом в ходе визита, либо самим больным с помощью валидированного опросника определения обострения у пациентов с установленной подагрой, включающего четыре критерия: наличие артрита по мнению пациента; боль в покое >3 баллов по шкале числовой оценки (0–10 баллов); наличие 1 припухшего сустава; наличие 1 теплого сустава. Приступ артрита регистрировали при наличии ≥ 3 критериев [26].

Оценка сердечно-сосудистой безопасности на фоне лечения фебуксостатом проводилась путем мониторинга возникновения и/или эволюции жалоб в соответствии с рекомендациями Food and Drug Administration.

Во время визитов для оценки эффективности и переносимости терапии выполнялись обязательные лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК). Исследование HbA1c и СРБ проводили при первом и последнем визитах.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку — критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку — критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (n=80), представлены в таблице.

Через 6 мес наблюдения уратснижающую терапию получали 70 (88%) из 80 пациентов, из них у 51 (73%) зафиксирован целевой уровень МК.

Титрование дозы аллопуринола было выполнено 26 пациентам, из которых 14 (54%) достигли целевого уровня МК. За время наблюдения у 2 больных, получавших аллопуринол, было зарегистрировано развитие НР: у одного — увеличение сывороточного уровня креатинина до 160 мкмоль/л и снижение СКФ до 36,7 мл/мин/1,73м² и в дальнейшем до <30 мл/мин/1,73м², у другого — трехкратное нарастание сывороточных уровней АЛТ и АСТ. Двое (2,5%) пациентов не явились на итоговые визиты, обратной связи с ними установить не удалось.

На момент включения в исследование у 32 больных отмечалась неэффективность аллопуринола в максимально допустимых дозах, в связи с чем им был назначен Азурикс (фебуксостат). Из них 22 (69%) пациента достигли целевого уровня МК. НР в виде крапивницы отмечена в 1 случае.

По данным анамнеза, у 22 пациентов наблюдалась плохая переносимость аллопуринола: зуд кожных покровов — у 10, крапивница — у 9 и более чем двукратное увеличение уровня печеночных трансаминаз — у 3. Им также была инициирована терапия Азуриksom (фебуксостат), на фоне которой у 15 (68%) больных зафиксирован целевой уровень МК. НР развились у 3 больных: у 2 — более чем двукратное повышение уровня АЛТ и АСТ, у 1 — нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л (этот пациент для профилактики приступов артрита получал НПВП). Среди пациентов, использовавших фебуксостат, только 2 отказались от приема препарата. Из 48 пациентов, закончивших исследование, 21 принимал фебуксостат в дозе 80 мг/сут, а 27 — в дозе 120 мг/сут.

Всем пациентам была назначена профилактическая противовоспалительная терапия: НПВП — 13 (16%), колхицин — 58 (73%), ГК — 9 (11%; см. таблицу). В 49% случаев обострений артрита не отмечено.

Из 38 пациентов, имевших подкожные тофусы, у 21 (55%) наблюдалось статистически значимое их уменьшение ($p < 0,05$), 19 из этих пациентов получали фебуксостат и 2 — аллопуринол; еще у 2 (5%) больных на фоне терапии фебуксостатом отмечен полный регресс тофусов.

КЖ оценено с помощью опросника SF-36 у 48 пациентов, из них через 6 мес приема фебуксостата 37 достигли и 11 не достигли целевого уровня МК.

Через 6 мес лечения Азуриksom (фебуксостат) у пациентов, имевших целевой уровень МК, наблюдалось улучшение КЖ по следующим шкалам (рис. 1): «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «интенсивность боли», «общее состояние здоровья», «жизненная активность и общее физическое благополучие» по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$ во всех случаях).

У больных группы фебуксостата, не достигших целевого уровня МК (рис. 2), также было выявлено улучшение КЖ по шкалам: «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», и «интенсивность боли» ($p < 0,05$).

По данным динамического наблюдения, через 6 мес терапии показатель общего состояния здоровья был статистически значимо выше у достигших целевого уровня МК, чем у не достигших цели лечения ($p < 0,01$).

Во время последнего визита 70 пациентам было предложено пройти тест Мориски—Грина для оценки приверженности терапии. Результаты тестирования показали, что приверженность терапии была статистически значимо выше ($p = 0,04$) у больных, получавших фебуксостат, по сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол: 30 (63%) из 48 против 8 (36%) из 22.

При анализе безопасности фебуксостата у наших пациентов не обнаружено ни одного случая жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (боль в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, одышка при небольшой физической нагрузке или в покое, частое или неритмичное сердцебиение, онемение или слабость в одной половине тела или конечности, головокружение).

Обсуждение. Ранее установлено, что показатели КЖ у пациентов с подагрой значительно уступают популяционным. При этом ухудшение касается преимущественно физического здоровья и в меньшей мере — психологического состояния (снижение социальной адаптации) [20].

Хотя ни один из инструментов, используемых для оценки КЖ, не охватывает все клинические проявления подагры, именно опросник SF-36 был предложен для характеристики КЖ в динамике при проведении клинических исследований у таких больных [27]. Одним из аргументов в пользу применения этого опросника при подагре стала возможность раздельной оценки физического и психического компонентов КЖ, так как у пациентов с подагрой в большей степени страдает физическое здоровье [28]. Кроме того, SF-36 имеет преимущество в случаях сочетания нескольких соматических заболеваний, что при подагре особенно актуально [29].

Приверженность терапии и количество больных, продолжающих прием фебуксостата (Азурикс) в нашем исследовании были высокими: через 6 мес наблюдения 88% пациентов получали уратснижающую терапию, целевого уровня МК достигли 73%, что выше, чем в ранее опубликованных работах. Так, по данным ряда европейских и американских исследований, лишь 50% пациентов не пропускали запланированные контрольные визиты, только 25–50% достигли целевого уровня МК [18, 19, 30]. Полученные различия, вероятно, связаны с более строгим контролем и постоянным наблюдением за больными в нашем исследовании. Так, В. Anklі и соавт. [30] показали, что участие ревматолога в лечении пациентов с подагрой увеличивает частоту достижения целевого уровня МК и повышает приверженность терапии. В проведенном нами ранее исследовании, в котором была изучена приверженность лечению при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, высокая комплаентность выявлена в 49% случаев. При этом в группе фебуксостата соблюдали рекомендации врача более половины больных, тогда как в группе аллопуринола — только 40% [12]. В настоящей работе высокую приверженность терапии продемонстрировали 63% пациентов, получавших фебуксостат, и лишь 36% — аллопуринол.

Важно, что причина переключения больных с аллопуринола на фебуксостат не повлияла на достижение целевого уровня МК: у 69 и 68% пациентов соответственно с неэффективностью и непереносимостью аллопуринола достигнута цель терапии. Прием фебуксостата (Азурикс) способствовал снижению уровня МК до целевого почти в 70% случаев, что согласуется с результатами ранее опубликованных клинических исследований [31].

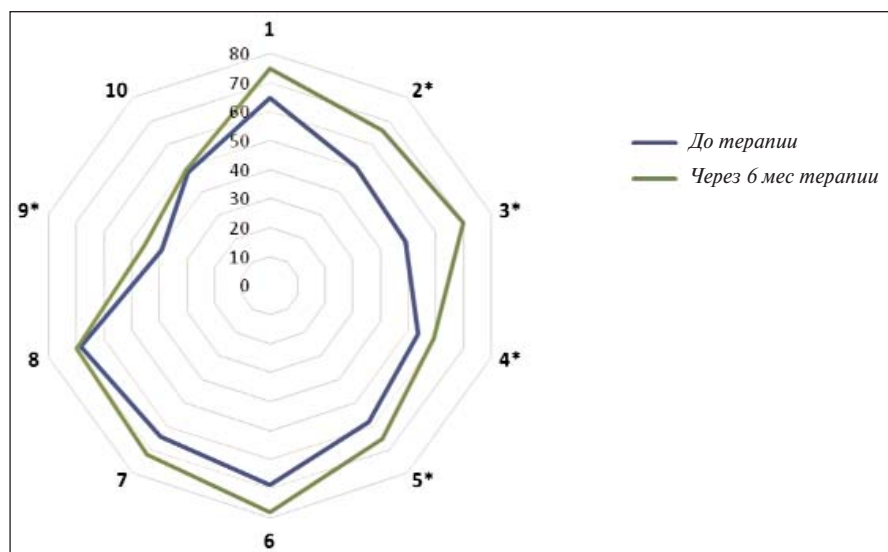


Рис. 1. Динамика показателей КЖ у пациентов ($n=37$), достигших целевого уровня МК через 6 мес терапии фебуксостатом. Здесь и на рис. 2: 1 – физическое функционирование; 2 – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; 3 – интенсивность боли; 4 – общее состояние здоровья; 5 – жизненная активность; 6 – социальное функционирование; 7 – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; 8 – психическое здоровье; 9 – общее физическое благополучие; 10 – общее душевное благополучие; * – $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of QoL indicators in patients ($n=37$) who reached the target UA level after 6 months of therapy with febuxostat. Here and in Fig. 2: 1 – physical functioning; 2 – role-physical functioning; 3 – bodily pain; 4 – general health; 5 – vitality; 6 – social functioning; 7 – role-emotional functioning; 8 – mental health; 9 – general physical well-being; 10 – general mental well-being. * – $p < 0.05$

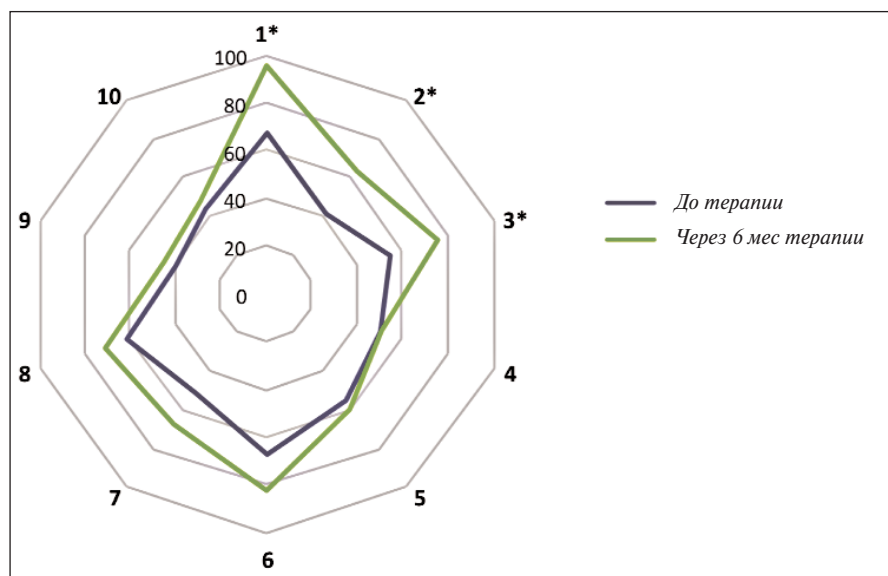


Рис. 2. Динамика показателей КЖ у пациентов ($n=11$), не достигших целевого уровня МК через 6 мес терапии фебуксостатом

Fig. 2. Dynamics of QoL indicators in patients ($n=11$) who did not reach the target UA level after 6 months of therapy with febuxostat

лечении, поскольку не был достигнут уровень МК < 360 мкмоль/л. Интересно, что среди больных, переключенных с аллопуринола на фебуксостат, более 60% достигли целевого уровня МК. Напротив, только 4 (16,7%) из 24 пациентов, которые были переведены с фебуксостата на аллопуринол, достигли цели лечения [32].

Как показано в многоцентровом проспективном исследовании, основными причинами назначения фебуксостата были недостаточная эффективность предыдущей уратснижающей терапии (у 75,1% пациентов), несоблюдение режима приема препаратов (у 26,4%), НР, в том числе вследствие неблагоприятных лекарственных взаимодействий (у 10,5%). В дальнейшем применение фебуксостата в дозе 80 мг/сут в 70% случаев привело к нормализации уровня МК [33]. В рандомизированном двойном слепом исследовании APREX, включавшем 1072 больных подагрой, фебуксостат превосходил по эффективности аллопуринол (300 или 100 мг) и плацебо [34].

Результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы CONFIRMS, в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой ($n=2269$), также продемонстрировали статистически значимо более частое достижение нормоурикемии при назначении фебуксостата [35]. Сходный результат был получен и у пациентов с почечной недостаточностью: на фоне лечения фебуксостатом 80 мг/сут целевой уровень МК был достигнут у 72%, на фоне приема аллопуринола – у 42% [36].

Улучшение КЖ, особенно показателей физического здоровья, после прекращения острых приступов подагры является важным аспектом долгосрочного управления заболеванием [37], что было показано и в нашем исследовании: снижение частоты и прекращение острых приступов подагры, а также уменьшение размеров тофусов на фоне 6-месячного приема фебуксостата сопровождалось статистически значимым улучшением КЖ.

Данные сравнительного исследования EXCEL, в котором пациенты с подагрой в течение 40 мес получали фебуксостат или аллопуринол, показали, что в группе аллопуринола было проведено наибольшее число изменений в

лечении. В то же время большее число обострений и наличие тофусов, связанных с более высоким уровнем МК в сыворотке крови, снижают показатели КЖ [38]. Так, в работе М.А. Becker и соавт. [39] пациенты, не получавшие

уратснижающую терапию и отмечавшие увеличение частоты обострений артрита между посещениями врача, сообщали о значительном ухудшении физических и психических показателей КЖ.

Единственными параметрами КЖ, которые, несмотря на достижения целевого уровня МК, остались неизменными, были ролевое функционирование и психическое здоровье. В предыдущих исследованиях установлено, что в целом показатели психического здоровья у пациентов с подагрой сходны с общепопуляционными, однако при тяжелой подагре они ниже, чем у больных, имеющих целевой уровень МК [20].

Интересно, что в нашем исследовании улучшение ряда показателей КЖ отмечалось и у пациентов, у которых не произошло снижение уровня МК: как и у больных, достиг-

ших цели терапии, у них уменьшалась интенсивность боли ($p=0,02$). Учитывая, что зависимость между уровнем МК и частотой приступов подагры носит почти линейный характер [40], можно предположить, что снижение уровня МК даже при отсутствии достижения целевого уровня будет сопровождаться уменьшением частоты обострений артрита, а следовательно, и улучшением КЖ. А. Shoji и соавт. [40] установили, что при средней концентрации МК в сыворотке крови <360 мкмоль/л в 86% случаев в течение 3 лет после первой консультации врача повторных приступов подагры не наблюдалось.

Таким образом, у пациентов с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола прием фебуксостата способствует достижению и удержанию целевого уровня МК, улучшению показателей КЖ и приверженности терапии.

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

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. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):582-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep047. Epub 2009 Mar 23.
3. Dalbeth N, Petrie KJ, House M, et al. Illness perceptions in patients with gout and the relationship with progression of musculoskeletal disability. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1605-12. doi: 10.1002/acr.20570.
4. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Sep 22;10:117. doi: 10.1186/1477-7525-10-117.
5. Alvarez-Nemegyei J, Cen-Piste JC, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S. Factors associated with musculoskeletal disability and chronic renal failure in clinically diagnosed primary gout. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1923-7.
6. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):155-75. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001. Epub 2014 Feb 19.
7. Lindsay K, Gow P, Vanderpyl J, et al. The experience and impact of living with gout: a study of men with chronic gout using a qualitative grounded theory approach. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;17(1):1-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e318204a8f9.
8. Mak A, Tang CS, Chan MF, et al. Damage accrual, cumulative glucocorticoid dose and depression predict anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2011 Jun;30(6):795-803. doi: 10.1007/s10067-010-1651-8. Epub 2011 Jan 11.
9. Елисеев МС, Мукагова МВ, Барскова ВГ. Качество жизни больных подагрой. Современная ревматология. 2011;5(4):35-8. [Eliseev MS, Mukagova MV, Barskova VG. Quality of life in gouty patients. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):35-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-695.
10. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher B, et al. The dynamics of chronic gout treatment: medication gaps and return to therapy. *Am J Med*. 2010 Jan;123(1):54-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.026.
11. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R46. doi: 10.1186/ar2659. Epub 2009 Mar 27.
12. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(4):70-5. [Chikina MN, Il'nykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75
13. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48. doi: 10.2147/PPA.S24752. Epub 2012 Jan 13.
14. Delestras S, Roustit M, Bedouch P, et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. *PLoS One*. 2013;8(2):e56247. doi: 10.1371/journal.pone.0056247. Epub 2013 Feb 20.
15. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem150. Epub 2007 Jun 24.
16. Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48 Suppl 2:ii9-ii14. doi: 10.1093/rheumatology/kep087.
17. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):632-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467. Epub 2016 Sep 22.
18. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, et al. Patients With Early-Onset Gout and Development of Earlier Severe Joint Involvement and Metabolic Comorbid Conditions: Results From a Cross-Sectional Epidemiologic Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul;71(7):986-92. doi: 10.1002/acr.23706. Epub 2019 Jun 12.
19. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-9. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
20. Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):300-3. [Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Quality of life of men with gout: are there any differences from the population? Results of the comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):300-3. (In Russ.)].
21. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. Русский медицинский журнал. 2019;11(II):90-5. [Eliseev MS, Chikina MN. A single-center open-label prospective study of the effect of

- combined urate-lowering and anti-inflammatory therapy on the course of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;11(II):90-5. (In Russ.).
22. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mnn>.
23. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&m=mnn>.
24. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
25. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
26. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheum*. 2018 Mar;70(3):462-7. doi: 10.1002/art.40381. Epub 2018 Feb 6.
27. Chandratne P, Roddy E, Clarson L, et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):2031-40. doi: 10.1093/rheumatology/ket265. Epub 2013 Aug 11.
28. Lee W, Teng GG, Kok JC, et al. Validity and reliability of the Gout Impact Scale in a multi-ethnic Asian population. *Int J Rheum Dis*. 2019 Aug;22(8):1427-34. doi: 10.1111/1756-185X.13595. Epub 2019 May 6.
29. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15-8.
- [Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS, et al. The frequency of metabolic syndrome and concomitant diseases in patients with gout. Data from a multicenter study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):15-8. (In Russ.).]
30. Ankli B, Berger CT, Haeni N, et al. The target uric acid level in multimorbid patients with gout is difficult to achieve: data from a longitudinal Swiss single-centre cohort. *Swiss Med Wkly*. 2019 Sep 2;149:w20121. doi: 10.4414/sm.w.2019.20121. eCollection 2019 Aug 26.
31. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103.
- [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
32. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
33. Tausche AK, Reuss-Borst M, Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice—a multicentre, open-label, prospective observational study. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:123105. doi: 10.1155/2014/123105. Epub 2014 Sep 3.
34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
35. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
36. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
37. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312-24. doi: 10.1136/ard.2006.055269. Epub 2006 May 17.
38. Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, et al. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009 Feb;15(1):3-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181945d2c.
39. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):1041-8. doi: 10.3899/jrheum.071229. Epub 2009 Mar 30.
40. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):321-5. doi: 10.1002/art.20405.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.03.2021/25.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «АЛИУМ». 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 Alium. 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.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с остеоартритом

Паникар В.И.¹, Коршун Е.И.², Аникин С.Г.³, Бочко О.В.², Воронина Е.А.⁴,
Силютин М.В.⁵, Кравченко Е.С.⁶

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;
²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴Министерство социальной защиты населения Кузбасса, Кемерово; ⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;
⁶ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», Екатеринбург
¹Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ²Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;
³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 650991, Кемерово, Кузнецкий проспект, 19А;
⁵Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ⁶Россия, 620036, Екатеринбург, Соболева, 25

Цель исследования — разработка персонализированной программы реабилитации, направленной на повышение возрастной жизнеспособности (ВЖ), улучшение антиоксидантного статуса (АОС), уменьшение боли и улучшение качества жизни у пациентов старшего возраста с остеоартритом (ОА).

Пациенты и методы. Программа состояла из двух частей. В первой части для оценки резервных показателей организма было проведено сравнительное исследование ВЖ (тест Махначи), гериатрического статуса и АОС (амперометрический проточно-инжекционный анализ) у 181 пациента с коксартрозом (n=92) и без такового (n=89). Средний возраст пациентов двух групп был сопоставим: 72,1±1,1 и 71,9±1,1 года. На основании полученных данных с использованием факторного анализа была разработана персонализированная программа реабилитации. Во второй части работы проводилась оценка ее эффективности. Было выполнено дополнительное сравнительное трехмесячное исследование динамики ВЖ, АОС, выраженности боли в суставах (по визуальной аналоговой шкале) и качества жизни (по SF-36), в которое вошли 114 пациентов с коксартрозом.

Результаты и обсуждение. У пациентов с коксартрозом отмечались значимо более низкие показатели ВЖ, общей антиоксидантной, антирадикальной активности и более высокое содержание шиффовых оснований по сравнению с таковыми у лиц без коксартроза (p<0,05). Разработанная программа реабилитации, включавшая курсовое лечение Хондрогардом, по сравнению со стандартной терапией ОА значимо улучшала ВЖ, АОС, качество жизни и уменьшала боль в тазобедренных суставах (p<0,05).

Заключение. Персонализированная программа реабилитации оказывает комплексное положительное влияние на боль, качество жизни, ВЖ и АОС у пациентов старших возрастных групп с ОА.

Ключевые слова: возрастная жизнеспособность; антиоксидантный статус; пациенты старшей возрастной группы; остеоартрит; коксартроз; Хондрогард.

Контакты: Елена Игоревна Коршун; dr.elenakorshun@gmail.com

Для ссылки: Паникар ВИ, Коршун ЕИ, Аникин СГ и др. Персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с остеоартритом. Современная ревматология. 2021;15(3):69–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-69-74

Personalized rehabilitation program for older patients with osteoarthritis
**Panikar V.I.¹, Korshun E.I.², Anikin S.G.³, Bochkov O.V.², Voronina E.A.⁴,
Silyutina M.V.⁵, Kravchenko E.S.⁶**

¹Federal «Belgorod state national research University», Belgorod; ²Academy of postgraduate education of the Federal state budget institution FMBA of Russia, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴The Department of social protection of population of the Kemerovo region, Kemerovo; ⁵Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh; ⁶Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for war veterans, Yekaterinburg

¹8, Pobedy str., Belgorod 308015, Russia; ²91, Volokolamsk highway, Moscow 125371, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russian; ⁴19A, Kuznetsky Prospekt, Kemerovo 650000, Russia; ⁵10, Studentskaya str., Voronezh 394036, Russia; ⁶25, Soboleva str., Yekaterinburg 620036, Russia

Objective: to develop a personalized rehabilitation program for improving age-related resilience (AR), antioxidant status (AOS), the quality of life and reducing pain in elderly patients with osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The program consisted of two parts. In the first part, we conducted a comparative study to assess the AR (Mahnach test), geriatric status, and AOS (amperometric flow-injection analysis) in 181 subjects in total, with coxarthrosis (n=92) and without it (n=89). The average age of patients in two groups was comparable: 72.1 ± 1.1 and 71.9 ± 1.1 years. Using factor analysis, we developed the personalized rehabilitation program based on the obtained data. The effectiveness of the program was evaluated in the second part of our work. We conducted an additional comparative study of changes in AR, AOS, severity of joint pain (by visual analogue scale, VAS) and quality of life (according to SF-36 questionnaire) in patients with coxarthrosis (n=114).

Results and discussion. Patients with coxarthrosis had significantly lower level of AR, total antioxidant, and antiradical activity, and a higher content of Schiff bases as compared to subjects without coxarthrosis ($p < 0.05$). The program of rehabilitation, which included a course of treatment with Chondroquard, significantly improved AR, AOS, quality of life and reduced hip pain compared to the standard OA therapy ($p < 0.05$).

Conclusion. The personalized rehabilitation program has a complex positive effect on pain, quality of life, AR and AOS in elderly patients with OA.

Key words: age-related resilience; antioxidant status; geriatric elderly patient; osteoarthritis; hip osteoarthritis; Chondroquard.

Contact: Elena Igorevna Korshun; dr.elenakorshun@gmail.com

For reference: Panikar VI, Korshun EI, Anikin SG, et al. Personalized rehabilitation program for older patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):69–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-69-74

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, которым страдают до 302 млн человек во всем мире [1]. В Российской Федерации в 2016 г. было зарегистрировано 4 285 464 случаев этого заболевания [2]. ОА относится к возраст-ассоциированным заболеваниям, поэтому его распространенность существенно увеличивается в старших возрастных группах. Основными клиническими проявлениями ОА являются боль, скованность и развитие функциональной недостаточности. Следует отметить, что для ОА характерен высокий уровень коморбидности [3]. В некоторых исследованиях выявлялась ассоциация ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, болезнями желудочно-кишечного тракта и почек [4, 5]. U.T. Kadam и соавт. [3] провели исследование случай-контроль, включавшее лиц старше 50 лет с ОА (n=11 375) и без ОА (n=11 780). После стандартизации по возрасту, полу и социальному статусу была выявлена значимая ассоциация ОА с ожирением (относительный риск, ОР 2,25; 95% доверительный интервал, ДИ 1,73–2,92), гастритом (ОР 1,98; 95% ДИ 1,46–2,68), флебитом (ОР 1,80; 95% ДИ 1,28–2,52), диафрагмальной грыжей (ОР 1,80; 95% ДИ 1,28–2,52), ишемической болезнью сердца (ОР 1,73; 95% ДИ 1,13–2,66), целлюлитом (ОР 1,67; 95% ДИ 1,14–2,43) и дивертикулами кишечника (ОР 1,63; 95% ДИ 1,20–2,23). При этом индекс числа болезней был значимо выше в группе ОА, чем в группе без ОА. В некоторых исследованиях были получены данные об ассоциации ОА с увеличением риска общей смертности [6]. На фоне ОА, особенно в старших возрастных группах, часто выявляют саркопению, снижение степени самообслуживания и нарушение питания, что приводит к развитию дефицитных состояний и снижению общего функционального статуса пациента [7]. Наряду с хронизацией болевой симптоматики, развитием двигательных нарушений и низким качеством жизни у пациентов с ОА отмечаются изменения в антиоксидантной системе (АОС), уменьшаются возрастная жизнеспособность (ВЖ) и другие показатели резервных возможностей организма. ВЖ является относительно новым понятием, отражающим ресурсы пожилого организма. Она включает в себя когнитивные, двигательные, психологические, сенсорные и телесные домены и характеризует не только соматический статус па-

циента, но и его биологическую, психологическую и социальную адаптацию.

Современная терапия ОА направлена на уменьшение боли, скованности, функциональной недостаточности, разрабатываются профилактические программы, позволяющие замедлять темпы прогрессирования ОА и улучшать качество жизни больных. В настоящее время используются как лекарственные, так и нефармакологические методы лечения. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является важной составляющей терапии ОА благодаря быстрому развитию анальгетического и противовоспалительного эффекта. Однако врачам необходимо учитывать риск возникновения нежелательных явлений (НЯ), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Симптоматические средства замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) намного реже приводят к НЯ и в целом лучше переносятся пациентами, особенно старших возрастных групп. Но в настоящее время существуют определенные противоречия в оценке эффективности этих средств. Так, в американских клинических рекомендациях хондроитина сульфат (ХС) условно рекомендуется для терапии ОА суставов кистей и не показан для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов [8]. Вместе с тем Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) подчеркивает важность применения SYSADOA у пациентов с ОА сразу после установления диагноза в качестве базисной терапии [9].

Разработка инновационных профилактических программ, направленных на повышение ВЖ, улучшение качества жизни и уменьшение хронической боли у пациентов старшего возраста с ОА и другими поражениями опорно-двигательного аппарата является одним из важнейших направлений современной геронтологии [10–12].

При создании персонализированных программ реабилитации у пациентов с ОА, особенно старших возрастных групп, необходимо учитывать особенности течения заболевания, наличие сопутствующей патологии и общее состояние организма. Только комплексный подход, направленный

ный на разные аспекты общего состояния здоровья пациента, позволяет наиболее полно использовать современные возможности терапии этого заболевания.

Цель исследования — разработка персонализированной программы реабилитации, направленной на повышение ВЖ, улучшение АОС, уменьшение боли и улучшение качества жизни у пациентов старшего возраста с ОА.

Пациенты и методы. Исследование состояло из двух частей. В *первой части* исследования проводилась оценка резервных показателей организма у лиц пожилого и старческого возраста ($n=181$), у 92 из которых имелся ОА тазобедренных суставов и у 89 он отсутствовал. Группы были сопоставимы по возрасту ($72,1 \pm 1,1$ и $71,9 \pm 1,1$ года соответственно; $p>0,05$). Работа проводилась на базе Клинического центра ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Критерии включения в исследование: возраст от 60 до 90 лет; отсутствие острых заболеваний; при наличии хронических заболеваний — компенсированное состояние на протяжении не менее 1 года. Дополнительный критерий включения для лиц с ОА: коксартроз I–II рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence длительностью 1–14 лет.

Критерии исключения: наличие острых, онкологических, а также других (помимо ОА) ревматических заболеваний.

Все пациенты принимали НПВП в стандартной дозе и режимах, которые не менялись за 2 нед до начала и на протяжении всего периода исследования, не получали дополнительную терапию глюкокортикоидами (ГК) и SYSADOA, включая гиалуроновую кислоту, а также физиотерапию.

На этом этапе исследования у всех пациентов изучали ВЖ с помощью теста Махнача, гериатрический статус с помощью авторской компьютерной программы «Оценка динамики гериатрического статуса в процессе лечения» (свидетельство о госрегистрации №201727867823, от 24.01.2017), выявляли нарушения устойчивости, походки, признаки синдрома мальнутриции, когнитивные расстройства. АОС оценивали посредством амперометрического проточно-инжекционного анализа: определяли общую антиокислительную и антирадикальную активность (уровень малонового диальдегида), содержание шиффовых оснований с использованием жидкостного хроматографа «Люмахром» со спектрофлуориметрическим детектором «Люмахром СФЛД 2310 Флюорат-02-Панорама».

На основании полученных данных была разработана персонализированная программа реабилитации лиц старшего возраста с ОА продолжительностью 3 мес, включавшая:

- групповые занятия лечебной физкультурой (ЛФК) под наблюдением врача для уменьшения динапении, остеосаркопии, гипомобильности и повышения уровня социализации;
- когнитивную гимнастику (заучивание стихов и сложных текстов, освоение иностранных языков, составление плана на день и воспроизведение ежедневных событий) под руководством психолога для уменьшения когнитивных нарушений и повышения уровня социализации;
- адекватную нутритивную поддержку для коррекции дефицита питания;

- стандартную лекарственную терапию с учетом критериев Beers для пожилых пациентов [12];

- использование в качестве симптоматического SYSADOA препарата Хондрогард¹, представляющего собой раствор хондроитина сульфата. Препарат назначали внутримышечно (в/м) в дозе 100 мг (1 мл) через день. При хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, дозу увеличивали до 200 мг (2 мл); курс — 30 инъекций.

Во *второй части* работы для оценки эффективности разработанной программы было выполнено дополнительное сравнительное исследование, в которое вошли 114 больных коксартрозом. Критерии включения/исключения были такими же, как и в первой части программы. Все участники исследования были разделены на две группы — контрольную группу ($n=56$), в которой продолжалась стандартная терапия с учетом сопутствующих заболеваний, и основную группу ($n=58$), в которой дополнительно применялась разработанная нами программа реабилитации. Группы были сопоставимы по возрасту ($70,3 \pm 1,5$ и $70,8 \pm 1,2$ года соответственно).

Проводилось изучение влияния разработанной программы на ВЖ, АОС, уменьшение боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и улучшение качества жизни (по SF-36).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета программ Statistica v12.0. Применяли корреляционный анализ, критерий Стьюдента и факторный анализ.

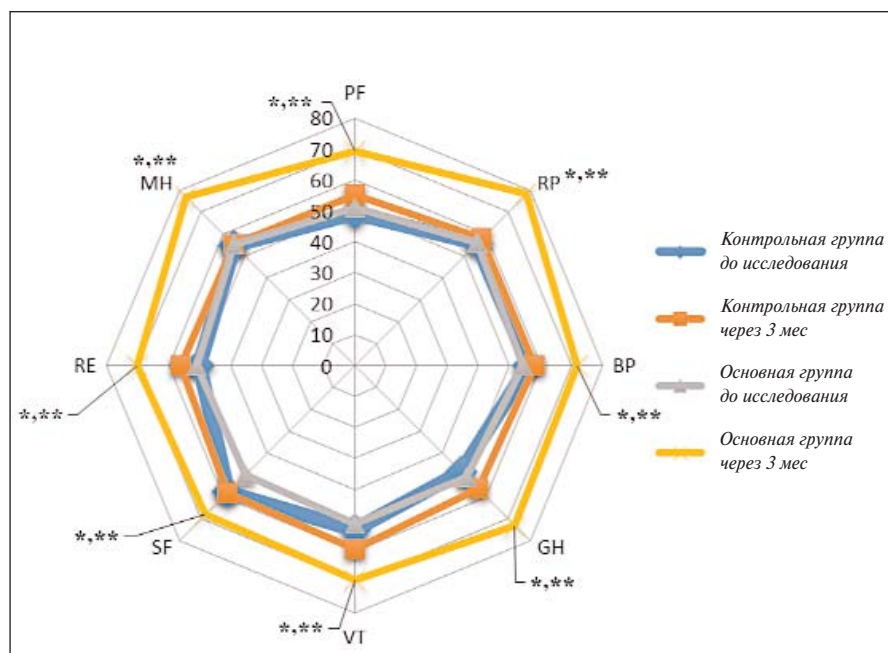
Результаты. Обследование лиц старшего возраста выявило, что ОА оказывает значимое влияние на индекс ВЖ. Так, в первой части исследования при сравнении лиц с компенсированными хроническими заболеваниями, сопоставимых по возрасту, индекс ВЖ в среднем был в 1,5 раза ниже при наличии коксартроза, чем при его отсутствии, и составлял $297,3 \pm 0,26$ и $450,3 \pm 0,44$ соответственно ($p<0,05$). Изучение АОС выявило более низкие показатели общей антиокислительной ($262,4 \pm 8,1$ МЕ/мл) и антирадикальной ($764,4 \pm 11,4$ мкМ) активности, а также значимое увеличение содержания шиффовых оснований ($251,8 \pm 7,7$ МЕ/л) у пациентов с ОА по сравнению с лицами без ОА ($389,3 \pm 13,4$ МЕ/мл, $886,5 \pm 10,6$ мкМ и $183,5 \pm 9,2$ МЕ/л соответственно; $p<0,05$ для всех случаев).

При проведении факторного анализа установлено, что у пациентов старших возрастных групп с ОА наиболее значимый вклад в снижение ВЖ вносят: динапения/остеосаркопия ($R=0,89$, $p=0,01$), гипомобильность ($R=0,88$, $p=0,01$), гипосоциализация ($R=0,87$, $p=0,01$), дефицит питания ($R=0,76$, $p=0,02$), когнитивные расстройства ($R=0,75$, $p=0,01$) и нарушение самообслуживания ($R=0,681$, $p=0,03$), что соответствует общегериатрическим закономерностям.

Применение разработанной программы реабилитации на протяжении 3 мес статистически значимо улучшало показатели ВЖ, АОС, качества жизни и уменьшало боль в тазобедренных суставах. Так, в основной группе отмечено статистически значимо большее ($p<0,05$) повышение общего суммарного балла ВЖ (с $307,3 \pm 0,23$ до $399,7 \pm 1,01$) по сравнению с таковым в контрольной группе (с $296,3 \pm 0,24$ до $303,3 \pm 0,26$).

Применение программы реабилитации увеличивало общую активность АОС: с $187,1 \pm 8,3$ до $389,7 \pm 11,2$ МЕ/мл

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс».



*Влияние персонализированной программы реабилитации на изменение качества жизни у пациентов основной и контрольной групп (в баллах). PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье. * – $p < 0,05$ между показателями контрольной и основной группы; ** – $p < 0,05$ между показателями до и после применения программы в основной группе*

*The influence of a personalized rehabilitation program on the quality of life in patients of the main and control groups (in points). PF – physical functioning; RP – role-based functioning due to the physical state; BP – pain intensity; GH – general health; VT – vital activity; SF – social functioning; RE – role functioning due to the emotional state; MH – mental health. * – $p < 0.05$ between figures of the control and the main group; ** – $p < 0.05$ between figures before and after application of the program in the main group*

($p < 0,05$), что было в 8,8 раза выше, чем в контрольной группе: с $239,3 \pm 6,5$ до $262,4 \pm 9,4$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Улучшение показателей антирадикальной активности при использовании программы реабилитации также было статистически значимо более выраженным ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля: с $561,3 \pm 11,6$ до $896,7 \pm 15,1$ мкМ и с $556,5 \pm 14,8$ до $664,4 \pm 12,4$ мкМ соответственно.

Комплексная программа реабилитации статистически значимо влияла на содержание шиффовых оснований, этот показатель уменьшился в среднем с $358,2 \pm 8,3$ до $156,3 \pm 10,7$ МЕ/мл ($p < 0,05$), что почти в 2 раза больше, чем в контрольной группе: с $353,5 \pm 12,6$ до $251,8 \pm 13,8$ МЕ/л ($p < 0,05$).

При включении в исследование основная и контрольная группы были сопоставимы по таким показателям качества жизни, как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Применение программы реабилитации статистически значимо повысило суммарный показатель качества жизни 2,3 раза в основной группе по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,05$), главным образом за счет уменьшения боли и улучшения ментального здоровья. При этом в контрольной группе по-

казатели качества жизни значимо не изменились (см. рисунок).

Одним из важных компонентов программы реабилитации являлось курсовое применение препарата Хондрогард. Как уже упоминалось выше, все пациенты принимали НПВП, не использовали дополнительно ГК и другие SYSADOA, а также физиотерапевтическое лечение. Основная и контрольная группы были сопоставимы по проводимой терапии и уровню боли в тазобедренных суставах.

Применение курса внутримышечных инъекций Хондрогарда привело к значимому уменьшению боли: с $8,1 \pm 0,3$ до $4,2 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$), в то же время в контрольной группе этот показатель снизился с $8,2 \pm 0,3$ до $6,1 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). В целом уменьшение боли в тазобедренных суставах при использовании Хондрогарда было статистически значимо большим, чем при использовании стандартной монотерапии НПВП в рамках программы реабилитации ($p < 0,05$).

В данном исследовании не оценивалось влияние терапии Хондрогардом на боль в других суставах и позвоночнике, однако результаты ряда исследований указывают на эффективное уменьшение хронической боли у лиц с ОА и неспецифической болью в позвоночнике [13–16], что может объяснять снижение показателя интенсивности боли при общей оценке качества жизни пациентов.

Обсуждение. В настоящее время активно разрабатываются программы реабилитации для лиц старшего возраста с учетом индивидуальных особенностей: возраста, сопутствующих заболеваний, общего состояния здоровья. Важной частью этих исследований является изучение возможностей накопления резервных ресурсов организма, которые в определенной степени определяются показателями ВЖ [10, 11]. В настоящем исследовании было выявлено, что пациенты старшего возраста с ОА имели более низкие показатели ВЖ, чем лица без ОА. Низкие значения ВЖ в этой группе были связаны с нарушениями гериастрического статуса, прежде всего вследствие гипомобильности, динапении/остеосаркопении, гипосоциализации, дефицита питания, когнитивных расстройств и нарушения самообслуживания. Важную роль в профилактике снижения ВЖ играет и АОС [17], показатели которого были значимо хуже у пациентов с ОА по сравнению с лицами без ОА. Хронизация боли в суставах при ОА существенно снижает качество жизни и другие показатели общего состояния здоровья.

Разработанная нами персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с ОА, направленная на повышение ВЖ и улучшение АОС, уменьшение боли и оптимизацию качества жизни, включала: стандартную лекарственную терапию с учетом критериев Veegs для пожилых пациентов [12], специальные групповые занятия

ЛФК, когнитивную гимнастику, нутритивную поддержку для коррекции дефицита питания.

В качестве базисного SYSADOA был выбран препарат Хондрогард, представляющий собой раствор ХС для в/м введения. ХС обладает широким спектром биологической активности: увеличивает синтез коллагена и протеогликанов, эндогенную продукцию гиалуроновой кислоты, ингибирует синтез ферментов эластазы и гиалуронидазы, подавляет воспалительный процесс и активацию ядерного фактора NF- κ B [18–20].

Эффективность ХС была продемонстрирована в ряде исследований: препарат оказывал значимое анальгетическое действие, улучшал функцию суставов, а также проявлял структурно модифицирующий эффект, уменьшая скорость сужения суставной щели и потери объема хрящевой ткани [21–23]. При пероральном приеме биодоступность ХС составляет 10–20%, при этом его максимальная концентрация в кровотоке определяется через 3–4 ч, а в синовиальной жидкости – через 4–5 ч [24].

В/м введение ХС позволяет существенно увеличить его биодоступность, повысить эффективность терапии и ускорить развитие кинического эффекта. При в/м введении высокая концентрация препарата в системном кровотоке достигается уже через 30 мин, а максимальная концентрация – через 1 ч. В синовиальной жидкости при в/м введении ХС выявляется уже через 15 мин. Максимальная концентрация ХС в хрящевой ткани определяется через 48 ч [19]. Показано значимое положительное влияние Хондрогарда на боль, скованность и функциональную активность у пациентов с ОА [14–16]. Так, в исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [15] в/м введение Хондрогарда пациентам с ОА коленных суставов ($n=70$) уже через 2 нед сопровождалось значимым уменьшением суммарного показателя WOMAC в среднем на 167 мм (95% ДИ 112–219; $p<0,001$), или на 14%, а через 2 мес – на 465 мм (95% ДИ 387–569; $p<0,001$), или на 39%. Боль через 2 мес уменьшалась в среднем на 104 мм (95% ДИ 85–124;

$p<0,001$), или на 43%, скованность – на 39 мм (95% ДИ 31, 51; $p<0,001$), или 41%. Кроме того, функциональные показатели улучшились на 37%, а показатели функциональной недостаточности снизились на 321 мм (95% ДИ 265–393; $p<0,001$).

В настоящее время Хондрогард является единственным инъекционным SYSADOA, эффективность которого была подтверждена в опубликованном в 2020 г. метаанализе, включавшем 8 контролируемых исследований ($n=771$) [25]. Была выявлена значимая ассоциация между терапией Хондрогардом и снижением боли в суставах ($p=0,042$), в том числе при активных движениях ($p=0,049$) и в состоянии покоя ($p=0,017$), по сравнению с группой контроля. Отмечалось значимое улучшение показателей WOMAC ($p=0,004$) и индекса Лекена ($p=0,035$). При этом частота побочных эффектов в сравниваемых группах была сопоставима.

В нашем исследовании тоже наблюдалось значимое уменьшение боли по ВАШ на 3,9 балла при использовании Хондрогарда в рамках реабилитационной программы по сравнению с группой контроля, в которой эти изменения составили только 2,1 балла ($p<0,05$).

Таким образом, выбор Хондрогарда в качестве важнейшего компонента терапии пациентов с ОА определялся его доказанной эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью, что имеет первостепенное значение, особенно для лиц старших возрастных групп.

Заключение. В целом разработанная программа реабилитации значимо улучшала показатели ВЖ, АОС, уменьшала боль и положительно влияла на качество жизни пациентов старших возрастных групп с ОА, причем отмечена ее большая эффективность по сравнению со стандартной терапией ОА. Необходимо продолжение исследований, направленных на разработку оптимальных терапевтических подходов с учетом различных аспектов этого распространенного заболевания, для дальнейшего развития индивидуальных комплексных программ реабилитации пациентов старших возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053): 1603–58. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
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. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408–14. doi: 10.1136/ard.2003.007526.
4. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2475–9.
5. Schellevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E, et al. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol*. 1993 May;46(5):469–73. doi: 10.1016/0895-4356(93)90024-u.
6. 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.
7. Rusinova K, Guidet B. «Are you sure it's about 'age'?». *Intensive Care Med*. 2014 Jan; 40(1):114–6. doi: 10.1007/s00134-013-3147-x. Epub 2013 Nov 12.
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149–62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
9. 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.
10. Søreide K, Desserud KF. Emergency surgery in the elderly: the balance between function, frailty, fatality and futility. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015 Feb 3;23:10. doi: 10.1186/s13049-015-0099-x.
11. Ильницкий АН, Потапов ВН, Прошчаев КИ и др. Взаимодействие геронтологических школ в современном мире: фокус на обеспечение индивидуальной и возрастной жизнеспособности. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2020; (1):86–94. [Il'nitskii AN, Potapov VN, Proshchayev KI, et al. Interaction of gerontological schools in the modern world: focus on ensuring individual and age-related viability. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsialnoy ekspertize, rehabilitatsii i rehabilitatsionnoy indusrii*. 2020; (1):86–94.]

- et al. Interaction of gerontological schools in the modern world: focus on ensuring individual and age-related viability. *Vestnik Vserossiiskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noi ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii*. 2020;(1):86-94. (In Russ.).
12. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
13. Наумов АВ, Мороз ВИ, Ховасова НО и др. Хроническая боль у пациентов старше 60 лет: взгляд гериатра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(6):53-9. [Naumov AV, Moroz VI, Khovasova NO, et al. Chronic pain in patients over 60: a geriatric view. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(6):53-9. (In Russ.).]
14. Волошин ВП, Еремин АВ, Санкарараянан СА и др. Исследование эффективности действия препарата хондрогад (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. Трудный пациент 2015; (3):29-32. [Voloshin VP, Eremin AV, Sankaranarayanan SA, et al. Study of the effectiveness of chondrogard (chondroitin sulfate) in patients with osteoarthritis. *Trudnyi patsient* 2015;(3): 29-32. (In Russ.).]
15. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогад у пациентов с остеоартрозом. Фарматека. 2013;(7):60-4. [Aleksseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of chondrogard in patients with osteoarthritis. *Farmateka*. 2013;(7):60-4. (In Russ.).]
16. Алексеева ЛИ, Шаропова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогад® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018; 12(2):44-9. [Aleksseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondrogard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2): 44-9. (In Russ.).] doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-44-49.
17. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun; 54(6):991-1001. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
18. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Dec;(381):229-40. doi: 10.1097/00003086-200012000-00027.
19. 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.
20. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Oct;10(10): 768-77. doi: 10.1053/joca.2002.0824.
25. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388-99. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Pharmacoeconomics. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.01.2021/25.04.2021/30.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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.

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.

Паникар В.И. <https://orcid.org/0000-0002-9198-5268>

Коршун Е.И. <https://orcid.org/0000-0003-1772-4526>

Аникин С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1721-2061>

Бочко О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6940-3495>

Воронина Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1574-436>

Силютин М.В. <https://orcid.org/0000-0001-7670-2947>

Кравченко Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-0027-1957>

Коморбидность у больных лобулярным панникулитом-липодерматосклерозом

Егорова О.Н., Белов Б.С., Сажина Е.Г.

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

Липодерматосклероз (ЛДС) — один из вариантов лобулярного панникулита. Дебют ЛДС приходится на возраст 50–60 лет, когда у многих пациентов уже имеется коморбидная патология, требующая комплексной терапии, что оказывает влияние на течение, выбор тактики лечения и прогноз ЛДС, а также на качество жизни.

Цель исследования — изучение структуры и частоты коморбидных состояний у пациентов с ЛДС.

Пациенты и методы. Обследовано 53 пациента (3 мужчин и 50 женщин) 18–80 лет с верифицированным диагнозом ЛДС, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в среднем 10 лет. Продолжительность заболевания варьировалась от 2 нед до 20 лет. При клиническом обследовании определяли локализацию, распространенность, окраску и количество пораженных участков кожи и подкожной жировой клетчатки. Интенсивность боли при пальпации узла оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Лабораторно-инструментальное исследование включало: анализы крови и мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки и ультразвуковую доплерографию нижних конечностей с регистрацией линейной скорости кровотока в заинтересованных венах (бедренных, подколенных, задних большеберцовых, стопы). Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных осуществляли 2 раза в год. Для оценки взаимосвязи коморбидной патологией с течением ЛДС использовали индексы CIRS и Charlson.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов преобладали женщины (60,3%) с повышенной массой тела ($91,5 \pm 21,8$ кг). В зависимости от длительности заболевания были выделены основные варианты течения ЛДС: острое (<3 мес), подострое (3–6 мес) и хроническое (>6 мес). Изменения кожи ассоциировалось с полиартралгиями (34%) и/или миалгиями (22,6%), преимущественно на стороне пораженной конечности. У 16 пациентов зарегистрировано повышение СОЭ в среднем до $23,8 \pm 7,8$ мм/ч, у 7 больных в (том числе у 4 с острым течением ЛДС) — более чем трехкратное увеличение уровня СРБ. У 17 пациентов коморбидных заболеваний не выявлено, 64,7% из них были моложе 50 лет и имели острое течение ЛДС ($p=0,02$). У 68% больных, преимущественно с хроническим течением ЛДС, зафиксирована следующая сопутствующая патология: хроническая венозная недостаточность (ХВН; у 67,9%), экзогенно-конституциональное ожирение (у 60,3%); ревматические заболевания (у 45,2%), в том числе остеоартрит (у 75%), ревматоидный артрит (у 17%), антифосфолипидный синдром (у 8%), а также артериальная гипертензия (у 39,6%). У большинства пациентов имелось 1 сопутствующее заболевание, практически у пятой части — 2. Доля пациентов с 3 коморбидными патологиями составила 11,1%, с 4 — 8,3% и 5 — 5,5%. При оценке индекса Charlson показатель 10-летней выживаемости >90% (значения индекса от 0 до 2 баллов) отмечен у 66% больных, 53–77% (3–4 балла) — у 26,4% и <21% (>5 баллов) — у 7,5%. Обнаружена взаимосвязь индекса коморбидности с возрастом пациентов ($r=0,8$, $p<0,05$), ассоциации с продолжительностью ЛДС не установлено ($r=0,3$, $p=0,2$). У больных старше 61 года зафиксировано ≥ 1 коморбидное состояние. Индекс CIRS для данной группы составлял в среднем $4,2 \pm 0,3$ балла (0–10), у большинства больных (45,2%) он был <5 баллов. При анализе шкал Charlson и CIRS подтверждена их статистически значимая связь ($r=0,5$, $p=0,0000001$).

Заключение. У больных ЛДС отмечена высокая частота коморбидной патологии. Курация больных требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей.

Ключевые слова: панникулит; липодерматосклероз; коморбидность; индекс Charlson; шкала оценки коморбидности CIRS.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Сажина ЕГ Коморбидность у больных лобулярным панникулитом-липодерматосклерозом. Современная ревматология. 2021;15(3):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-75-80

Comorbidity in patients with lobular panniculitis-lipodermatosclerosis

Egorova O.N., Belov B.S., Sazhina E.G.

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

Lipodermatosclerosis (LDS) is one of the variants of lobular panniculitis. The onset of LDS falls on the age of 50–60 years, when many patients already have comorbid pathology requiring complex therapy, which affects the course, the choice of treatment and prognosis of LDS, as well as the quality of life.

Objective: to study the structure and frequency of comorbid conditions in patients with LDS.

Patients and methods. 53 patients (3 men and 50 women), 18–80 years old, with a verified diagnosis of LDS were included, all of them had an average follow up of 10 years (they were observed in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). The duration of the disease ranged from 2 weeks to 20 years. During clinical examination, the localization, prevalence, color and number of affected skin areas and sub-

cutaneous fat were determined. The intensity of pain on palpation of the node was assessed using a visual analogue scale (VAS). Laboratory and instrumental research included: blood and urine tests, computed tomography of the chest and ultrasound Doppler of the lower extremities with registration of the linear blood flow velocity in the affected veins (femoral, popliteal, posterior tibial, foot veins). Clinical, laboratory and instrumental examination of patients was carried out 2 times a year. The CIRS and Charlson indices were used to assess the relationship between comorbid pathology and LDS.

Results and discussion. Most patients (60.3%) were women with increased body weight (91.5 ± 21.8 kg). Depending on the duration of the disease, the main variants of the LDS course were: acute (<3 months), subacute (3–6 months), and chronic (>6 months). Skin changes were associated with polyarthralgia (34%) and/or myalgia (22.6%), mainly on the side of the affected limb. In 16 patients, an increase in ESR, on average 23.8 ± 7.8 mm per hour, was detected, in 7 patients, including 4 with an acute course of LDS, — more than a threefold increase in the level of CRP. No comorbid diseases had 17 patients, 64.7% of them were under 50 years and had an acute course of LDS ($p=0.02$). In 68% of patients, mainly with chronic LDS, the following concomitant diseases was recorded: chronic venous insufficiency (CVI; in 67.9%); exogenous constitutional obesity (in 60.3%); rheumatic diseases (45.2%), including osteoarthritis (75%), rheumatoid arthritis (17%), antiphospholipid syndrome (8%), and arterial hypertension (39.6%). Most patients had 1 concomitant disease, and almost one fifth of patients had 2 concomitant diseases. The proportion of patients with 3 comorbid pathologies was 11.1%, with 4 — 8.3% and with 5 — 5.5%. When assessing the Charlson index, a 10-year survival rate of >90% (index values from 0 to 2 points) was observed in 66% of patients, 53–77% (3–4 points) — in 26.4% and <21% (≥ 5 points) — in 7.5%. There was correlation between the comorbidity index and the age of patients ($r=0.8$, $p<0.05$); no association with the duration of LDS was found ($r=0.3$, $p=0.2$). Patients over 61 years had ≥ 1 comorbid disease. The average CIRS index for this group was 4.2 ± 0.3 points (0–10), in most patients (45.2%) it was <5 points. Analysis of the Charlson and CIRS scales confirmed their statistically significant relationship ($r=0.5$, $p=0.0000001$).

Conclusion. In patients with LDS, a high incidence of comorbid pathology was noted. Interdisciplinary approach with interaction between doctors of different specialties is required for treatment of these patients.

Key words: panniculitis; lipodermatosclerosis; comorbidity; Charlson index; scale for assessing comorbidity CIRS.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Sazhina EG. Comorbidity in patients with lobular panniculitis-lipodermatosclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-75-80

Коморбидность представляет собой фундаментальную проблему современной медицины. В настоящее время под коморбидностью понимают сочетание у одного больного 2 и более хронических заболеваний, взаимосвязанных этиопатогенетически или совпадающих по времени появления, независимо от активности каждого из них [1–3].

Необходимость объективизации полиморбидного статуса пациента с целью разработки индивидуальных подходов к терапии привела к созданию 17 общепризнанных международных индексов оценки коморбидности. Наиболее часто применяемыми за рубежом инструментами являются: кумулятивная шкала оценки заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [4], индекс хронических заболеваний (Chronic Disease Score, CDS) [5], система скорректированных клинических групп (Adjusted Clinical Groups, ACG) [6], гериатрический индекс сопутствующей патологии (Geriatric Index of Comorbidity, GIC) [7], индекс Каплана–Файнштейна (Kaplan-Feinstein, KF), отражающий коморбидность по тяжести течения заболеваний [8], индекс Дьюка (Duke Severity of Illness Checklist, DUSOI), оценивающий тяжесть заболеваний по четырем параметрам (симптомы, осложнения, прогноз в течение 6 мес без лечения и излечимость) [9] и индекс Charlson, предложенный в 1987 г. М.Е. Charlson для прогнозирования летальности [10]. Сравнительная характеристика 11 индексов коморбидности показала, что индекс GIC наиболее точно прогнозировал смертность во время госпитализации, а индекс CIRS — длительность пребывания пациента в стационаре [11–14]. При оказании первичной медицинской помощи наиболее удобными считаются индексы ACG, Charlson и CDS, при этом индекс ACG предпочтителен также для подсчета расходов на оказание медицинской помощи [11, 15].

Ранняя диагностика коморбидной патологии и лечение пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) — комп-

лексная задача, решение которой лежит в междисциплинарном взаимодействии и разработке общего алгоритма ведения больных [16–20].

В этом отношении особый интерес представляют панникулиты (Пн) — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Выделяют два вида Пн: преимущественно септальный (воспалительные изменения преобладают в соединительнотканых перегородках) и преимущественно лобулярный (поражение жировых долек), которые могут сопровождаться признаками васкулита, что влияет на клиническую симптоматику [21]. Липодерматосклероз (ЛДС) — вариант лобулярного Пн, проявляющийся дегенеративно-дистрофическими изменениями ПЖК, в основном встречается у женщин среднего возраста с хронической венозной недостаточностью (ХВН). Частота отечного синдрома и трофических нарушений при ХВН, включая гиперпигментацию, ЛДС и экзему, варьируется от 3 до 11% [22].

Отличительными признаками ЛДС являются болезненные гиперемизированные уплотнения на коже нижней трети голени, чаще на ее медиальной поверхности. По мере прогрессирования склероза и атрофии ПЖК в очаге поражения развиваются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистого уплотнения с четкой демаркационной линией. Это приводит к характерной деформации нижней трети голени по типу «бокала». В дальнейшем при отсутствии лечения ХВН формируются трофические язвы [21–23].

Данные о сочетании ЛДС с другими заболеваниями, а также о влиянии коморбидности на развитие осложнений и исход Пн отсутствуют, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы — изучение структуры и частоты коморбидных состояний у пациентов с ЛДС.

Таблица 1. Кумулятивная шкала оценки заболеваний (CIRS) [4]
Table 1. Cumulative illness rating scale (CIRS) [4]

Содержание и интерпретация	Балл				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)					
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)					
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, исключая сахарный диабет, и желчного пузыря)					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)					
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)					
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет)					
Психические нарушения					
Сумма баллов					

Примечание. Оценка органов и систем: 0 баллов — отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения; 1 балл — легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания; 2 балла — заболевание, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии; 3 балла — заболевание, ставшее причиной инвалидности; 4 балла — жизнеугрожающее заболевание, требующее неотложной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 53 пациента (3 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 18 до 80 лет с верифицированным диагнозом ЛДС, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в среднем в течение 10 лет. Продолжительность заболевания составляла от 2 нед до 20 лет.

При клиническом обследовании определяли локализацию, распространенность, окраску и количество пораженных участков кожи и ПЖК. Интенсивность боли при пальпации узла оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Лабораторно-инструментальное исследование включало: анализы крови и мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки и ультразвуковую доплерографию нижних конечностей с регистрацией линейной скорости кровотока в заинтересованных венах (бедренных, подколенных, задних большеберцовых, стопы). Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных осуществляли 2 раза в год.

Для оценки взаимосвязи коморбидной патологии с течением ЛДС использовали индексы CIRS и Charlson (табл. 1, 2) [4, 10].

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с применением методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Для независимых выборок значимость различий анализировали непараметрическими методами с помощью критерия Манна–Уитни. Для анализа зависимостей использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты. Среди пациентов преобладали женщины (60,3%) с повышенной массой тела ($91,5 \pm 21,8$ кг). Отяго-

щенный семейный анамнез по ХВН имели 20 (38%) больных. В 70% случаев узлы располагались асимметрично, преимущественно (74,4%) на медиальной поверхности голени, их размер составлял 3–6 см, интенсивность боли при пальпации (по ВАШ) — до 80 мм.

В зависимости от длительности заболевания были выделены основные варианты течения ЛДС: острое (<3 мес), подострое (3–6 мес) и хроническое (>6 мес). Острое течение заболевания выявлено у 20 (38%) пациентов (средний возраст $51,2 \pm 4,6$ года). Подострое течение ЛДС установлено у 12 (22,6%) больных (средний возраст $54,1 \pm 6,1$ года, средняя длительность заболевания $4,7 \pm 1,3$ мес), у которых в подавляющем большинстве случаев (91,7%) определялись уплотнения красно-багрового цвета и положительный симптом «бокала». Хроническое течение ЛДС имелось у 21 (39,6%) пациента (средний возраст $58,3 \pm 5,7$ года, средняя длительность заболевания $43,3 \pm 24,0$ мес) и характеризовалось наличием четко очерченных уплотнений багрово-коричневого цвета и симптома «бокала» в 81% случаев.

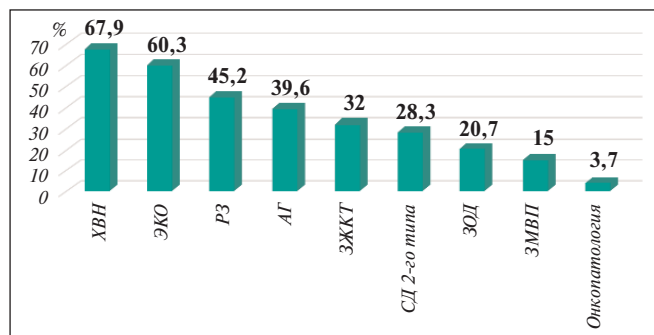
Изменения кожи ассоциировались с полиартралгиями (34%) и/или миалгиями (22,6%), преимущественно на стороне пораженной конечности. У 16 пациентов зарегистрировано повышение СОЭ в среднем до $23,8 \pm 7,8$ мм/ч, у 7 (в том числе у 4 с острым течением ЛДС) — более чем трехкратное увеличение уровня СРБ, у 4 — положительные титры ревматоидного фактора, у 2 — антитела к кардиолипинам и волчаночный антикоагулянт. У 34 (64,2%) больных выявлены признаки ХВН по международной классификацией хронических заболеваний вен [24]: клинический класс заболевания — ЛДС (C4b), а по классификации В.С. Савельева [25] — ХВН IIIA степени. У 28 пациентов, в том числе у 19 (67,9%) с хроническим течением ЛДС, ХВН носила рецидивирующий характер, ее средняя длительность достигала $10,2 \pm 1,3$ года.

Таблица 2. Индекс коморбидности Charlson [10]
Table 2. Charlson Comorbidity Index [10]

Сопутствующее заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты >6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органых поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина >3 мг%	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Примечание. При расчете индекса суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл за каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т. е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т. д.).

У 17 (32%) больных не выявлено сопутствующих заболеваний, 64,7% из них были моложе 50 лет и имели острое течение ЛДС ($p=0,02$). Коморбидной патологией страдали 68% пациентов, преимущественно с хроническим течением ЛДС. В 67,9% случаев наблюдалась ХВН, в 60,3% – экзогенно-конституциональное ожирение, в 45,2% – РЗ: остеоартрит (у 75%), ревматоидный артрит (РА; у 17%), антифосфолипидный синдром (у 8%), а также артериальная гипертензия (АГ у 39,6%; см. рисунок). У большинства (55,5%) пациентов зафиксировано 1 со-



Частота коморбидной патологии у больных ЛДС ($n=53$): ЭКО – экзогенно-конституциональное ожирение; ЗЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта; СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа; ЗОД – заболевания органов дыхания; ЗМВП – заболевания мочевыводящих путей
Frequency of comorbidities in patients with LDC ($n=53$): ЭКО – exogenous constitutional obesity; ЗЖКТ – diseases of the gastrointestinal tract; СД 2-го типа – type 2 diabetes mellitus; ЗОД – respiratory diseases; ЗМВП – diseases of the urinary tract

путствующее заболевание, у 19,4% – 2, у 11,1% – 3, у 8,3% – 4 и у 5,5% – 5.

По данным корреляционного анализа отмечена умеренная положительная взаимосвязь ($r=0,3$, $p=0,0002$) возраста больных с числом сопутствующих заболеваний. В возрастной группе 51–60 лет доля пациентов с коморбидными заболеваниями составила 58%, в группе 61–70 лет – 71% и старше 70 лет – 100%.

При оценке индекса Charlson показатель 10-летней выживаемости >90% (значение индекса 0–2 балла) отмечен у 66% больных, 53–77% (3–4 балла) – у 26,4% и <21% (≥ 5 баллов) – у 7,5%. Корреляционный анализ обнаружил взаимосвязь индекса Charlson с возрастом пациентов ($r=0,8$, $p<0,05$), а также с частотой госпитализаций ($r=0,4$, $p<0,05$), связи с продолжительностью ЛДС не выявлено ($p=0,2$). Анализ частоты сопутствующих заболеваний по индексу CIRS (14 органов и систем) показал, что больные старше 61 года имели ≥ 1 коморбидную патологию. Медиана индекса CIRS для данной возрастной группы составила $4,2 \pm 0,3$ (0–10 баллов), у большинства больных (45,2%) индекс CIRS не превышал 5 баллов. При анализе шкал Charlson и CIRS подтверждена их умеренная взаимосвязь ($r=0,5$, $p=0,0000001$).

Более половины (54,7%) пациентов с ЛДС из-за коморбидной патологии получали терапию несколькими препаратами. В основном это были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые принимали 74% больных, венотонизирующие средства (гесперидин и диосмин 1,0 г/сут) – 40%, глюкокортикоиды (в среднем $7,9 \pm 2,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон) – 28,3%, гидроксикло-

рохин — 18%, метотрексат (в среднем $18,3 \pm 0,8$ мг/сут) — 5,6%, азатиоприн (50 мг/сут) и лефлуномид (20 мг/сут) — по 2,7% соответственно.

Обсуждение. В последние годы при РЗ все большее внимание уделяется проблемам коморбидности. В повседневной практике ревматологи курируют пациентов, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, поэтому коморбидность для них является правилом, а не исключением. Так, при РА отмечен высокий коэффициент коморбидных состояний (1,6), увеличивающийся с возрастом, продолжительностью и/или активностью заболевания [2, 16–18]. При других РЗ, таких как псориатический артрит (ПсА), системная красная волчанка (СКВ) или анкилозирующий спондилит (АС), данные немногочисленны [16, 19, 20, 26]. Сведения о сопутствующей патологии при Пн отсутствуют, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

В нашей работе ЛДС чаще наблюдался у женщин среднего возраста (соотношение мужчины:женщины 1:18), средний возраст дебюта заболевания составлял $52,6 \pm 9,4$ года. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь возраста больных с числом сопутствующих заболеваний ($r=0,3$, $p=0,0002$). Согласно результатам многочисленных работ, в которых изучалась коморбидность при разных заболеваниях, существенное увеличение общей выживаемости (ОВ) отмечалось у пациентов моложе 50 лет — с 45 до 57% за 5 лет. С повышением возраста пациентов ОВ статистически значимо снижалась: с 39 до 48% в 50–59 лет [27], с 31 до 36% в 60 до 69 лет и с 27 до 29% после 70 лет [18, 26, 28, 29]. Таким образом, возраст, являясь независимым фактором риска, может оказывать негативное влияние на течение заболевания и результаты лечения, и это необходимо учитывать при выборе тактики терапии у пациентов с РЗ. В то же время, по последним данным, пациенты пожилого возраста с удовлетворительным соматическим статусом могут достаточно хорошо переносить более интенсивную терапию, получая преимущество в ОВ [2, 16, 20].

Как показал анализ коморбидного статуса больных ЛДС, только треть из них не имела сопутствующей патологии.

Полученные данные согласуются с результатами исследований при РА, ПсА и СКВ [16, 18, 26, 29, 30].

У наших пациентов наиболее частыми коморбидными состояниями были ХВН и экзогенно-конституциональное ожирение, которые могут рассматриваться как патогенетические факторы развития ЛДС [22, 23, 31]. Для сравнения: у больных РА наблюдается наиболее высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и остеопороза [18, 29, 30], при СКВ молодые женщины имеют высокий риск и повышенную более чем в 50 раз вероятность развития инфаркта миокарда по сравнению с популяционным контролем [19, 32], при АС частота сердечно-сосудистой патологии точно не установлена, но она выше, чем в общей популяции, что может быть обусловлено длительным приемом НПВП [20, 33].

У пациентов с РЗ наиболее часто встречаются 2–3 сопутствующие патологии, в единичных случаях — до 6–8 [16, 18, 29, 30]. В нашем исследовании у 86% пациентов диагностировано до 3 коморбидных состояний, а у 14%, помимо ЛДС, — еще 4–5 заболеваний.

Для оценки коморбидного статуса были применены шкалы Charlson и CIRS. Несмотря на различающийся спектр нозологий, используемых для расчета этих индексов, выявлена значимая связь между шкалами, что позволяет рекомендовать их дальнейшее изучение при других вариантах Пн.

Увеличение числа сопутствующих заболеваний у 1 больного в нашем исследовании значимо чаще ($p=0,002$) наблюдалось при хроническом течении ЛДС, что затрудняло лечение и отягощало прогноз заболевания.

Заключение. Таким образом, независимо от выбранного инструмента оценки, у большинства больных ЛДС выявляется сопутствующая патология с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов, что обуславливает необходимость междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей при курации данных пациентов. Представляется актуальным дальнейшее изучение влияния коморбидности на течение Пн с целью разработки алгоритмов мониторинга и лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Campbell-Scherer D. Multimorbidity challenge of evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010 Dec;15(6):165–6. doi: 10.1136/ebm1154.
- Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и коморбидность. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):4–9. [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):4–9. (In Russ.)].
- Вербовая АФ, Цанова ИА, Вербовая НИ. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность. *Университетская медицина Урала*. 2017;(2):27–31. [Verbovaya AF, Tsanova IA, Verbovaya NI. Medicine of the XXI century: comorbidity in focus. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2017;(2):27–31. (In Russ.)].
- Litwin MS, Greenfield S, Elkin EP. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1777–83. doi: 10.1002/cncr.22615.
- Von Korff MA, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*. 1992 Feb; 45(2):197–203. doi: 10.1016/0895-4356(92)90016-g.
- Starfield B, Weiner J, Mumford L. Ambulatory care groups: a categorization of diagnoses for research and management. *Health Serv Res*. 1991 Apr;26(1):53–74.
- Rozzini R, Frisoni GB, Barbisoni P, et al. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing*. 2002 Jul;31(4): 277–85. doi: 10.1093/ageing/31.4.277.
- Kaplan MH, Feinstein AR. Critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1973 Mar;22(3):160–74. doi: 10.2337/diab.22.3.160.
- Parkerson GR Jr, Broadhead WE, Tse CK. The Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *J Clin Epidemiol*. 1993 Apr;46(4): 379–93. doi: 10.1016/0895-4356(93)90153-r.
- Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Сарсенбаева ГИ, Турсынбекова АЕ. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *CardioСоматика*. 2019;(1):19–23. [Sarsenbaeva GI, Tursynbekova AE. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *CardioSomatika*. 2019;(1):19–23. (In Russ.)].
- Miller MD, Towers A. Manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh: University of Pittsburgh; 1991. 31 p.

13. Greenfield S, Apolone G. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care*. 1993 Feb;31(2):141-54. doi: 10.1097/00005650-199302000-00005.
14. Grolla DL, Tob T, Bombardiere C. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol*. 2005 Jun;58(6):595-602. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.018.
15. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar;56(3):221-9. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1.
16. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Nov;128(21-22):786-90. doi: 10.1007/s00508-016-1090-x. Epub 2016 Oct 13.
17. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669. Epub 2009 May 19.
18. Панафилина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283-9. [Panafidina TA, Kondrat'eva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):283-9. (In Russ.)].
19. Ключкина НГ. Проблема коморбидности при системной красной волчанке. Русский медицинский журнал. 2015;(7):370-4. [Klyukvina NG. The problem of comorbidity in systemic lupus erythematosus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(7):370-4. (In Russ.)].
20. Балабанова РМ. Анкилозирующий спондилит и коморбидность: безопасность длительного применения нимесулида. Современная ревматология. 2017;11(4):79-82. [Balabanova RM. Ankylosing spondylitis and comorbidity: safety of long-term use of nimesulide. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):79-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-79-82.
21. 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.
22. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther*. Jul-Aug 2010;23(4):375-88. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01338.x.
23. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Липодерматосклероз как разновидность лобулярного панникулита: клинические особенности. Клиницист. 2015;(9):28-34. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Lipodermatosclerosis as a type of lobular panniculitis: clinical features. *Klinitsist*. 2015;(9):28-34. (In Russ.)].
24. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004 Dec;40(6):1248-52. doi: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.
25. Савельев ВС, Гологорский ВА, Кириенко АИ и др. Флебология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2001. [Savel'ev VS, Gologorskii VA, Kirienko AI, et al. *Flebologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Phlebology. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2001].
26. Ocampo VD, Gladman M. Psoriatic arthritis Version 1. *F1000Res*. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1. eCollection 2019.
27. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 15;120(2):104-10. doi: 10.7326/0003-4819-120-2-199401150-00002.
28. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/
29. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149-54. [Nikitina NM, Afanas'ev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):149-54. (In Russ.)].
30. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233. Epub 2016 Mar 16.
31. Frewen J, Hughes AJ, Denny J, Natkunarajah J. Lipodermatosclerosis of the pendulous abdomen. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Jul;45(5):626-7. doi: 10.1111/ced.14210. Epub 2020 Apr 22.
32. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the framingham study. *Comparative Study Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.
33. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. Multicenter study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):203-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206147. Epub 2014 Oct 31.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2021/17.05.2021/24.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования (Рег. № ИКБРС 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 study has been conducted within investigative research (№ ИКБРС 0397-2020-0006).

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.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Сажина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9797-0182>

Применение ингибитора интерлейкина 1 у пациентки с атипичным течением периодической болезни

Елисеев М.С.¹, Желябина О.В.¹, Новикова А.М.¹, Чикина М.Н.¹,
Курбанмагомедов М.К.¹, Урумова М.М.¹, Николаева Е.В.¹, Салугина С.О.¹,
Федоров Е.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

В статье представлено наблюдение периодической болезни (ПБ) у пациентки 35 лет, не имевшей наследственных и доказанных генетических факторов заболевания, которое характеризовалось атипичным течением с переменными по продолжительности и частоте приступами выраженной боли в животе и фебрильной лихорадки, повышением острофазовых показателей и неэффективностью приема колхицина. Дифференциальная диагностика проводилась с широким кругом состояний, сопровождающихся лихорадкой. В качестве диагностического маркера для подтверждения диагноза ПБ были использованы ежедневные подкожные инъекции ингибитора интерлейкина 1 (иИЛ1) в дозе 100 мг. В результате терапии были достигнуты быстрое, в течение нескольких часов после введения, купирование текущего приступа болезни, нормализация сыровоточного уровня СРБ, в дальнейшем — полный контроль над заболеванием (отсутствие рецидивов). Наше наблюдение показывает, что положительный ответ на терапию иИЛ1 может служить диагностическим маркером ПБ.

Ключевые слова: периодическая болезнь; ингибитор интерлейкина 1; колхицин; диагностика; лечение.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Новикова АМ и др. Применение ингибитора интерлейкина 1 у пациентки с атипичным течением периодической болезни. Современная ревматология. 2021;15(3):81–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-81-85

The use of an interleukin 1 inhibitor in a patient with atypical course of periodic fever

Eliseev M.S.¹, Zhelyabina O.V.¹, Novikova A.M.¹, Chikina M.N.¹,
Kurbanmagomedov M.K.¹, Urumova M.M.¹, Nikolaeva E.V.¹, Salugina S.O.¹,
Fedorov E.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

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

The article presents a case of periodic fever (PF) in a 35-year-old patient, who did not have hereditary and proven genetic factors of the disease, which was characterized by an atypical course with variable in duration and frequency severe abdominal pain and febrile fever attacks, increased acute phase reactants and ineffectiveness of colchicine intake. Differential diagnosis with a wide range of febrile conditions was performed. Daily subcutaneous therapy of interleukin 1 inhibitor (iIL1) at a dose of 100 mg was used as a diagnostic marker to confirm the diagnosis of PF. As a result of the therapy, a rapid (within a few hours after injection) relief of the current attack of the disease, normalization of serum CRP levels, and further complete control over the disease (no relapses) were achieved. Our observation shows that a positive response to iIL1 therapy can serve as a diagnostic marker of PF.

Key words: periodic fever; interleukin 1 inhibitor; colchicine; diagnostics; treatment.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Novikova AM, et al. The use of an interleukin 1 inhibitor in a patient with atypical course of periodic fever. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):81–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-81-85

Периодическая болезнь (ПБ), или средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), — семейное классическое аутовоспалительное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутациями гена *MEFV*, расположенного на хромосоме 16p13.3 и кодирующего белок пирин, состоящий из 781 аминокислоты [1]. ПБ является наиболее распространенным аутовоспалительным заболеванием (АВЗ). Ведущим признаком этой группы болезней является сочетание лихорадки, сыпи и других симптомов, сопровождающихся формированием потенциально инвалидирующих осложнений вследствие асептического воспаления и наследственной дисрегуляции системы врожденного иммунитета [2]. Для многих АВЗ, в том числе ПБ, установлены гены, мутации которых обуславливают особенности клинических проявлений каждого синдрома, однако выделение новых нозологий внутри этой группы, происходящее параллельно обнаружению связанных с системой врожденного иммунитета стойких изменений генома, продолжается по сей день [3].

Особенности течения ПБ зависят от этнической предрасположенности. Дебют заболевания чаще приходится на детский возраст. Клиническая картина характеризуется периодически возникающими приступами повышения температуры с выраженной болью в животе или грудной клетке, артритом или артралгиями, кожной сыпью. В крови во время приступов обнаруживается лейкоцитоз с повышением уровня нейтрофилов, СРБ, сывороточного амилоида А, СОЭ. Однако проявления заболевания разнообразны и неспецифичны, что осложняет правильную диагностику, которая основывается преимущественно на клинических данных [4]. Наиболее часто для диагностики ПБ используются классификационные критерии Тель-Хашомера [5], которые адаптированы для популяций с высокой частотой ПБ, что ограничивает их более широкое применение.

Молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена *MEFV* в диагностике ПБ не всегда возможно из-за его сложности и высокой стоимости. Кроме того, данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству лабораторий доступно определение только наиболее частых, типичных мутаций, тогда как их перечень постоянно расширяется и не все патогенные мутации гена *MEFV* могут быть описаны. Не случайно результаты типирования мутаций гена *MEFV* не входят ни в один из предложенных диагностических критериев ПБ [6].

Кроме того, дифференциальная диагностика ПБ сложна и проводится с широким кругом нозологий, сопровождающихся лихорадкой: инфекционных, ревматических, онкологических, гематологических, кожных, воспалительных заболеваний кишечника. Помимо большого числа терапевтических и хирургических патологий, в дифференциально-диагностический круг входят другие аутовоспалительные синдромы [7]. При этом провоцирующими факторами приступа ПБ могут быть инфекции, переохлаждение, стресс, гормональные нарушения, употребление жирной пищи, прием лекарственных препаратов [8], что еще больше осложняет правильную диагностику.

Несмотря на сложности выявления ПБ, общепринятой считается концепция ранней ее диагностики и активной медикаментозной терапии, что позволяет улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие амилоидоза — наиболее тяжелого осложнения заболевания [9]. Так, поми-

мо клинических и генетических методов, диагностическим маркером атипичного течения аутовоспалительных синдромов может служить положительный ответ на лечение препаратами, механизм действия которых связан с ингибированием интерлейкина 1 (ИЛ1), так как дисрегуляция именно этого цитокина лежит в основе клинических проявлений синдромов аутовоспаления, включая ПБ. В связи этим применение ингибиторов ИЛ1 (иИЛ1) является патогенетически оправданным и эффективным [10].

Приводим описание атипичного случая ПБ у молодой женщины, у которой диагноз подтвержден положительным ответом на введение иИЛ1 (Анакинра).

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 35 лет, указала на внезапное появление летом 2016 г. острых приступов боли в правом подреберье, сопровождавшихся повышением температуры тела до фебрильных цифр, диареей. Приступы продолжались от 1 до 6 дней и рецидивировали в среднем 1 раз в 1–2 нед. На протяжении 2016–2017 гг. неоднократно была госпитализирована по месту жительства для исключения острой хирургической патологии, воспалительных и инфекционных болезней кишечника, но объективных причин абдоминалий не обнаружено. Дважды выполнялась диагностическая лапароскопия: патологии со стороны органов брюшной полости и данных в пользу внутреннего кровотечения не получено. Проводилось обследование для исключения онкологической патологии, ревматических заболеваний, болезней крови, инфекционных заболеваний: онкомаркеры основных видов рака были отрицательными, анализ кала на скрытую кровь, иммунологические маркеры (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор, антитела к фосфолипидам, антитела к цитоплазме нейтрофилов), HLA-B51 не выявлены. Исключены ВИЧ, цитомегаловирус, гепатиты В и С, токсоплазмоз, трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз, аскаридоз, описторхоз, стронгилоидоз, сальмонеллез, дизентерия, псевдотуберкулез, иерсиниоз.

С марта 2017 г. при приступах лихорадки регистрировалось повышение уровня сывороточного СРБ до 29,7–85,8 мг/л. В августе 2018 г. впервые был выдвинут предположение о ПБ, назначен колхицин в дозе 1 мг/сут. На фоне приема препарата отмечалось кратковременное улучшение самочувствия (более редкие эпизоды лихорадки и боли в животе), однако с ноября 2018 г. интенсивность боли и лихорадки вернулась к исходной, в анализах крови при приступах лихорадки выявлялось повышение СРБ до 80–120 мг/л. Увеличение дозы колхицина до 2 мг/сут сопровождалось рвотой, дальнейший прием препарата в дозе 1 мг/сут не влиял на частоту и выраженность приступов. В ноябре 2018 г. по данным генетического анализа установлен один из вариантов *MEFV*: Arg202Gln(605>A) — в гетерозиготном состоянии, с 414A >G, с.495с. >A — в гомозиготном состоянии; по базе данных *Infefers* этот вариант соответствовал клинически незначимой форме ПБ, что также затруднило верификацию диагноза.

В январе 2019 г. во время обострения пациентка впервые госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». На момент поступления беспокоили выраженная боль в животе, лихорадка до 40 °С, при обследовании определялось повышение уровня СРБ до 30–46 мг/л. В течение нескольких дней проводилось динамическое наблюдение за пациенткой. Во время очередного острого приступа, на высоте лихорадки, сопровождавшейся выраженной болью в животе, рвотой, подкожно был введен иИЛ1 (Анакинра)

в дозе 100 мг. Через час отмечались снижение интенсивности боли на 50% (рис. 1), снижение температуры тела до 38 °С (рис. 2), а через 12 ч — полное купирование боли, нормализация температуры тела, снижение сыровоточного уровня СРБ с 68 до 12 мг/л (рис. 3). За время госпитализации пациентка получила 14 подкожных инъекций препарата в дозе 100 мг/сут каждые 24 ч. На протяжении этого времени боли в животе не наблюдалось (см. рис. 1), температура тела не поднималась выше 37,0 °С (см. рис. 2), уровень СРБ колебался от 0,5 до 4,2 мг/л (см. рис. 3), в дальнейшем лечение препаратом было продолжено по месту жительства.

С августа 2019 г. по март 2021 г. на фоне регулярного лечения иИЛ1 возникло лишь два эпизода незначительного повышения температуры тела до 37,2 °С, отсутствовали абдоминалгии.

Обсуждение. Системные АВЗ являются тяжелой патологией, ассоциированной с риском необратимых долгосрочных осложнений. Следует отметить, что до сих пор при этих заболеваниях, в том числе при ПБ, диагноз устанавливается с существенным опозданием [11]. В представленном клиническом случае, несмотря на наличие у пациентки характерных приступов выраженной боли в области живота, сопровождавшихся фебрильной лихорадкой, длительно установить диагноз ПБ согласно критериям не представлялось возможным, так как часть клинических симптомов не соответствовала классическим проявлениям заболевания [5]. Так, не выявлено кровного родства пациентки с этническими группами, наиболее подтвержденными развитием ПБ, такими как евреи, турки, армяне и арабы. Отмечался поздний дебют заболевания (после 30 лет), в то время как для ПБ типично начало в детском или подростковом возрасте. Помимо этого, наблюдались нерегулярность и вариабельность продолжительности приступов, хотя классическое течение ПБ предполагает регулярные приступы на протяжении 1–3 дней [12].

С целью верификации диагноза пациентке было выполнено генетическое обследование, при котором выявлены три мутации *MEFV* — одна гетерозиготная и две гомозиготные. На сегодняшний день в базе данных Infefers зарегистрировано более 310 вариантов последовательности *MEFV* [13]. Однако не все варианты связаны с фенотипом заболевания. Так, мутации, выявленные у нашей больной, относятся к так называемому варианту с неопределенной значимостью и, по данным Регистра мутаций наследственных АВЗ, предполагают только носительство гена без клинических проявлений. Хотя с момента открытия гена *MEFV* прошло более 25 лет, точный механизм развития заболевания,

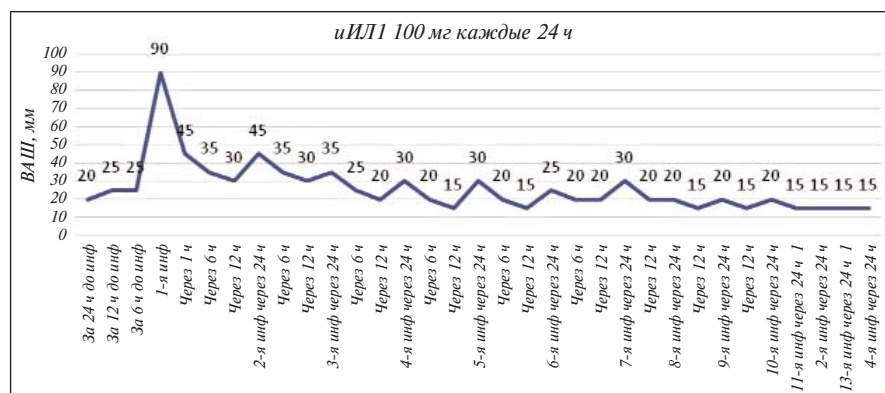


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в течение суток до, во время приступа и на протяжении 14 дней терапии иИЛ1 100 мг/сут подкожно. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; инф — инфузия

Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to VAS during the day before, during the attack and during 14 days of iIL1 therapy (100 mg/day subcutaneously). VAS — visual analogue scale; inf — infusion

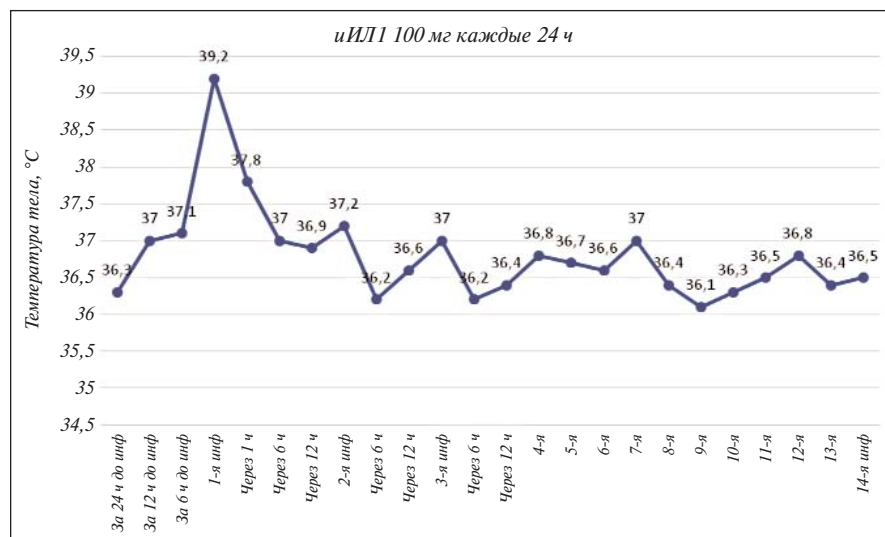


Рис. 2. Динамика температуры тела в течение суток до, во время приступа и на протяжении 14 дней терапии иИЛ1 100 мг/сут подкожно

Fig. 2. Dynamics of body temperature during the day before, during an attack and during 14 days of iIL1 therapy (100 mg/day subcutaneously)

симптоматические гетерозиготы и их лечение до конца не изучены [14]. В связи с этим ПБ — это в первую очередь клинический диагноз, который не может быть подтвержден или исключен только генетическим тестированием. ПБ считается аутосомно-рецессивным заболеванием, но есть данные, что значительная часть пациентов имеет только одну мутацию в гене *MEFV*. D. Marek-Yagel и соавт. [15], исследовав гетерозиготных пациентов с ПБ, пришли к выводу, что в некоторых случаях болезнь у гетерозигот не отличается от болезни у гомозигот, поэтому ПБ можно рассматривать как доминирующее состояние с низкой пенетрантностью.

Хотя прием колхицина предупреждает развитие острых приступов воспаления (к ним относятся и приступы при ПБ), особенностью которых является гиперпродукция ИЛ1 [16], его назначение у нашей пациентки было недостаточно эффективным — сохранялись эпизоды абдоминалгий и ли-

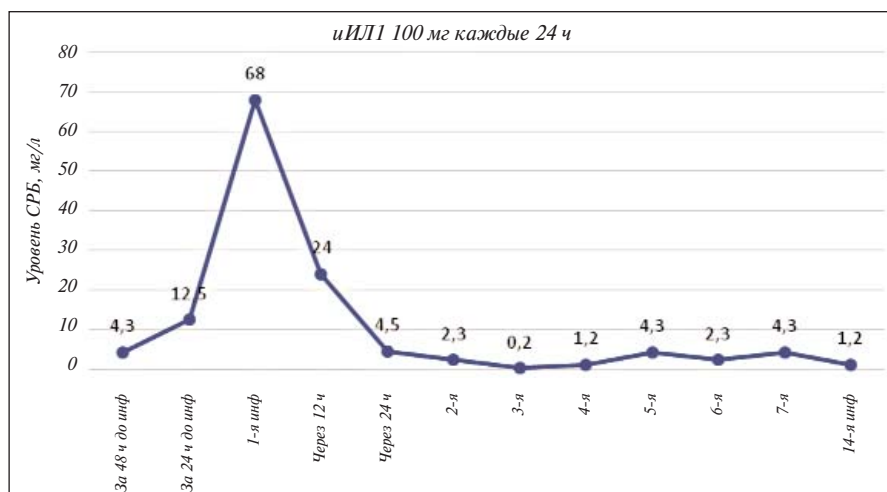


Рис. 3. Динамика уровня СРБ сыворотки в течение суток до, во время приступа и на протяжении 14 дней терапии иИЛ1 100 мг/сут подкожно

Fig. 3. Dynamics of serum CRP levels during the day before, during an attack and during 14 days of iIL1 therapy (100 mg/day subcutaneously)

хорадки, а повышение дозы сопровождалось нежелательной реакцией в виде рвоты, что, по данным литературы, встречается примерно у 5–10% больных [12, 17]. Таким образом, неэффективность данной терапии не может полностью исключить диагноз ПБ. Отсутствие ответа на колхицин побудило нас назначить пациентке иИЛ1, который более выражено блокирует синтез ИЛ1 и является эффективной терапией в случаях ПБ, резистентных к колхицину [18–20].

S.R. Harrison и соавт. [21] опубликовали серию клинических случаев, в которых описали достижение полного или частичного ответа на терапию Анакинрой у 11 пациентов с ПБ. Наше наблюдение совпадает с одним из представленных случаев, который характеризовался приступами выраженной боли в животе, повышением температуры тела и острофазовых показателей воспаления, а также неэффективностью противовоспалительной терапии колхицином и глюкокортикоидами. Тактика лечения была сходна с той, что использовалась в настоящем наблюдении: при первых признаках приступа ПБ была введена Анакинра 100 мг подкожно, что привело к исчезновению лихорадки в течение нескольких часов с облегчением боли в животе, прекращение действия препарата привело к обострению болезни. В нашем случае назначение иИЛ1 в дозе 100 мг каждые 24 ч в течение 14 дней также сопровождалось положительной динамикой в отношении купирования клинических симптомов ПБ и сдерживания обострений. Длительный (более 1,5 лет) прием препарата позволяет пациентке вести обычный образ жизни и продолжать трудовую деятельность.

В отличие от колхицина, применение Анакинры у больных ПБ практически всегда отождествляется либо с полным, либо с частичным эффектом. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, Анакинра оказалась эффективным и безопасным средством лечения устойчивой к колхицину ПБ: полный ответ был достигнут у 7 из 12 пациентов группы активного лечения, у оставшихся 5 отмечен частичный ответ. У всех пациентов, получавших ингибитор ИЛ1, наблюдалось улучшение качества жизни [18].

По данным обзора литературы, проведенного V. Hentgen и соавт. [22], охватывающего период с 1947 по 2019 г., применение Анакинры в продромальную фазу перед развитием приступа ПБ («лечение по требованию») может быть разумным подходом для облегче-

ния симптомов надвигающегося обострения у пациентов с недостаточным ответом на максимально переносимую дозу колхицина. Использование иИЛ1 в качестве поддерживающей терапии у больных, не реагирующих на колхицин или не переносящих такое лечение, безопасно и эффективно. Длительная (в течение 15 лет) терапия ПБ иИЛ1 демонстрирует отличные результаты с точки зрения контроля клинических проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов. На сегодняшний день данные о безопасности препарата обнадеживают, хотя лечение, несомненно, связано с увеличением числа инфекций и низким риском умеренной нейтропении. Назначение Анакинры с коротким периодом действия в данной ситуации может играть положительную роль: при выявлении инфекционных осложнений препарат можно временно отменить до купирования признаков инфекционного заболевания.

Таким образом, поздняя диагностика ПБ — серьезная проблема, поэтому разработка алгоритмов, позволяющих своевременно распознавать это заболевание, является весьма актуальной. Так, в случаях атипичного течения ПБ назначение ингибитора ИЛ1 с положительным ответом на лечение может служить диагностическим критерием, подтверждающим диагноз, что было продемонстрировано в приведенном клиническом наблюдении. Кроме того, описанный случай показал, что назначение иИЛ1 способно значительно снизить интенсивность боли, максимально быстро улучшить качество жизни и функциональный статус и полностью контролировать болезнь.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infefers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat.* 2008 Jun;29(6):803-8. doi: 10.1002/humu.20720.
- Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4-11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):4-11. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
- Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. *Nature.* 2020 Jan;577(7788):103-8. doi: 10.1038/s41586-019-1828-5. Epub 2019 Dec 11.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1748-57. doi: 10.1056/NEJMra010200.

5. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
6. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcarar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
7. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):756-762.
8. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104. doi: 10.14712/18059694.2014.47.
9. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
10. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016 May 5;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.
11. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):578-86. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3.
12. Ozen S, Kone-Paut I, Gü l A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):115-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.006. Epub 2017 Mar 20.
13. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>.
14. Giancane G, Ter Haar NM, Wulfraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844. Epub 2015 Jan 27.
15. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1862-6. doi: 10.1002/art.24570.
16. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1447-53. doi: 10.1002/art.24458.
17. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF — definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2008;26(4 Suppl 50):S49-51.
18. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr;69(4):854-62. doi: 10.1002/art.39995.
19. Gü l A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 4;17(1):243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
20. Sahin A, Derin ME, Albayrak F, et al. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol*. 2020 Jan 30;60(1):12. doi: 10.1186/s42358-020-0117-1.
21. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016 May 5;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.
22. Hentgen V, Vinit C, Fayard A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2020 May 28;11:971. doi: 10.3389/fimmu.2020.00971. eCollection 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.04.2021/19.05.2021/24.05.2021

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.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Курбанмагомедов М.К. <https://orcid.org/0000-0002-8764-9202>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

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

Эффективность ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики

Марусенко И.М.¹, Сакович О.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», медицинский институт, кафедра госпитальной терапии, Петрозаводск; ²ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск
¹Россия, 185910, Петрозаводск, проспект Ленина, 33; ²Россия, 185910, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

В статье представлены особенности организации лекарственного обеспечения больных псориатическим артритом (ПсА) в Республике Карелия, а также клинический случай, демонстрирующий эффективность ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба (ИКС) в рамках рандомизированного клинического исследования и реальной клинической практики у больного ПсА. Особенностью данного наблюдения являлось тяжелое, не контролируемое стандартными методами терапии течение ПсА. Лечение ИКС характеризовалось быстрым наступлением клинического эффекта с улучшением как суставных, так и кожных симптомов и последующим достижением ремиссии, сохранявшейся в течение 3 лет на фоне терапии. Вынужденный перерыв в лечении ИКС привел к развитию рецидива заболевания в короткие сроки. Через 2 года терапия ИКС была возобновлена, спустя 6 мес удалось достичь стойкой ремиссии ПсА, которая сохраняется до настоящего времени на фоне лечения.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; терапия; метотрексат; иксекизумаб.

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко; imarusenko@yandex.ru

Для ссылки: Марусенко ИМ, Сакович ОН. Эффективность ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. Современная ревматология. 2021;15(3):86–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-86-90

The efficacy of the interleukin 17 inhibitor ixekizumab in psoriatic arthritis: data from real clinical practice

Marusenko I.M.¹, Sakovich O.N.²

¹Petrozavodsk State University, medical institute, department of hospital therapy, Petrozavodsk;

²V.A. Baranov republican hospital, Petrozavodsk

¹33, Prospekt Lenina, Petrozavodsk 185910, Russia; ²3, Pirogova St., Petrozavodsk 185910, Russia

The article describes the peculiarities of drug provision for patients with psoriatic arthritis (PsA) in the Republic of Karelia. We present a clinical case of effective treatment with interleukin 17 inhibitor ixekizumab (IXE) in a randomized clinical trial and real clinical practice in a patient with PsA. The distinctive feature of this case is the severity of PsA course that was not controlled by standard methods of therapy. IXE treatment was characterized by a rapid clinical improvement of both articular and skin symptoms and subsequent achievement of remission, which lasted for 3 years (on the therapy). The forced interruption of the treatment led to the relapse of the disease in a short amount of time. In 2 years IXE therapy was resumed; after 6 months of continuing treatment a stable remission of PsA was achieved. The patient is still in clinical remission (on therapy).

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; therapy; methotrexate; ixekizumab.

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko; imarusenko@yandex.ru

For reference: Marusenko IM, Sakovich ON. The efficacy of the interleukin 17 inhibitor ixekizumab in psoriatic arthritis: data from real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):86–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-86-90

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается приблизительно у 20–30% пациентов с псориазом [1–3]. В большинстве случаев ПсА характеризуется прогрессирующим течением, приводящим к значимому ухудшению качества жизни и функциональным нарушениям. Помимо периферического артрита, при ПсА возможно возникновение энтезита, дактилита, спондилита в сочетании с псориазом кожи и ногтей [3–6].

Сложность ранней диагностики ПсА связана не только с многообразием клинических проявлений в дебюте, но

и с определенными особенностями течения, которые отличают его от других воспалительных артритов. В первую очередь это кожные проявления псориаза, которые у большинства пациентов возникают гораздо раньше, чем артрит, и требуют лечения у дерматолога, и только при появлении первых симптомов со стороны костно-мышечной системы необходимо вмешательство ревматолога. В дальнейшем пациенты с ПсА нуждаются в наблюдении как дерматолога, так и ревматолога, и нередко эти специалисты должны совместно принимать решение о лечении заболевания [4, 7].

По мнению большинства экспертов, цель терапии ПсА — оптимизация долгосрочного качества жизни и социальной адаптации пациента посредством контроля активности заболевания и всех клинических симптомов, предупреждение рентгенологического прогрессирования, нормализация и сохранение функции, минимизация риска коморбидных заболеваний [8]. Выбор терапии предполагает тщательный анализ клинических проявлений, оценку риска структурных повреждений и сопутствующих заболеваний [1, 9, 10]. В настоящее время в арсенале ревматологов имеется большой перечень лекарственных средств для лечения ПсА: нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные (сБПВП) препараты, среди которых основным является метотрексат (МТ), а также генно-инженерные биологические (ГИБП) и таргетные синтетические противовоспалительные (тсБПВП) препараты, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23, 23 и 17 [8–14]. Внедрение инновационных методов терапии расширило возможности контроля ПсА, что позволило добиваться ремиссии у большего числа пациентов.

Анализ организации специализированной медицинской помощи больным псориазом и ПсА выявил локальные различия между ревматологической и дерматовенерологической службой. В Республике Карелия амбулаторная помощь ревматологического профиля осуществляется в основном в Петрозаводске, стационарную помощь можно получить в ревматологическом отделении ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (РБ), которая рассчитана на 38 коек. Амбулаторная помощь по профилю «дерматовенерология» оказывается в крупных районных центрах, стационарная — в Республиканском кожно-венерологическом диспансере (РКВД). С учетом организационных особенностей тесное взаимодействие между дерматологами и ревматологами возможно только в Петрозаводске. Больных псориазом, находящихся на стационарном лечении, ревматолог консультирует на базе РКВД.

По данным А.Л. Бакулева и соавт. [15], большинство больных псориазом, нуждавшихся в системной терапии, получали только топические препараты, что совпадает с результатами зарубежных исследований [16]. В Республике Карелия дерматологи редко назначают системную терапию до появления артрита и консультации ревматолога, предпочитая использовать топические стероиды и UVA/PUVA-терапию. Даже наличие псориагической онихопатии не приводит к назначению МТ. Лечение сБПВП, в первую очередь МТ, у больных с впервые установленным диагнозом ПсА всегда инициирует ревматолог. В случае недостаточной эффективности этих препаратов и сохранения высокой активности заболевания, согласно европейским и национальным рекомендациям, рассматривается вопрос о назначении ГИБП или тсБПВП [1, 13, 14]. Эти препараты пациент может получить в рамках программы государственных гарантий за счет федерального бюджета, предусматривающего обеспечение необходимыми лекарственными средствами федеральных льготников, или за счет регионального бюджета в соответствии с перечнями региональной льготы. При оказании стационарной помощи затраты на лечение компенсируются из средств обязательного медицинского страхования (ОМС) по клинко-статистическим группам или высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), включенной в базовую программу ОМС.

В Республике Карелия пациенты с ПсА получают тсБПВП и ГИБП во время лечения в ревматологическом отделении РБ в рамках оказания ВМП или за счет регионального бюджета. В 2007 г. на базе РБ был организован Центр генно-инженерной биологической терапии, врачебная комиссия которого принимает решение о назначении конкретного ГИБП или тсБПВП. В настоящее время терапия этими препаратами проводится 40 больным ПсА: 28 — различными ГИБП в рамках ВМП (рис. 1) и 12 — тсБПВП или ГИБП по региональной льготе (рис. 2).

Однако в связи с ограниченными возможностями финансирования не все больные, нуждающиеся в ГИБП и тсБПВП, могут быть своевременно обеспечены таким лечением. В этих условиях участие больных в клинических исследованиях в ряде случаев позволяет преодолеть проблему лекарственного обеспечения. В качестве примера представим клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность иксекизумаба (ИКС) в рамках рандомизированного клинического исследования (РКИ) и реальной клинической практике у больного ПсА.

ИКС — моноклональное антитело IgG4, которое связывается с высокой аффинностью и специфичностью с ИЛ17А [17, 18]. Эффективность препарата при ПсА изучена в программе SPIRIT. SPIRIT-P1 — РКИ фазы III, в котором оценивали эффективность двух схем дозирования ИКС по сравнению с адалимумабом (АДА) у пациентов со среднетяжелым и рефрактерным ПсА, ранее не получавших ГИБП [19, 20]. Все пациенты, включенные в исследование, удовлетворяли критериям CASPAR (CIASification criteria for Psoriatic ARthritis) и имели активный ПсА. Дополнительным критерием включения было наличие хотя бы одной эрозии суставов кистей/стоп или повышение СРБ >6 мг/л. Результаты программы SPIRIT показали быстрое уменьшение боли в суставах, устойчивый ответ по критериям ACR (American College of Rheumatology), стойкое разрешение симптомов энтезита и дактилита, высокую эффективность в отношении очищения кожи, торможение рентгенологического прогрессирования ПсА, достижение минимальной активности заболевания, а также значительное улучшение качества жизни в группах активного лечения по сравнению с плацебо. Так, к 24-й неделе наблюдения ответ по ACR20 зафиксирован у 62,1 и 57,9% больных в группах ИКС и у 57,4 и 30,2% в группах АДА и плацебо соответственно. Кроме того, ИКС стал первым и единственным препаратом, который продемонстрировал более высокую эффективность при прямом сравнении с АДА в отношении одновременно достигнутого ACR50 и PASI100.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 1982 года рождения, житель Республики Карелия, диагноз: ПсА, полиартрит, рентгенологическая стадия III, спондилит, правосторонний сакроилит II стадии, лекарственная ремиссия. Состояние после тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава (ноябрь 2016 г.). Псориаз кожи и ногтей.

Проявления кожного псориаза впервые появились в 10-летнем возрасте, получал топические стероиды. Семейный анамнез по псориазу не отягощен.

Дебют суставного синдрома с синовитом правого коленного сустава в сентябре 2003 г., через 11 лет после появления псориаза. При обследовании в ревматологическом отделении

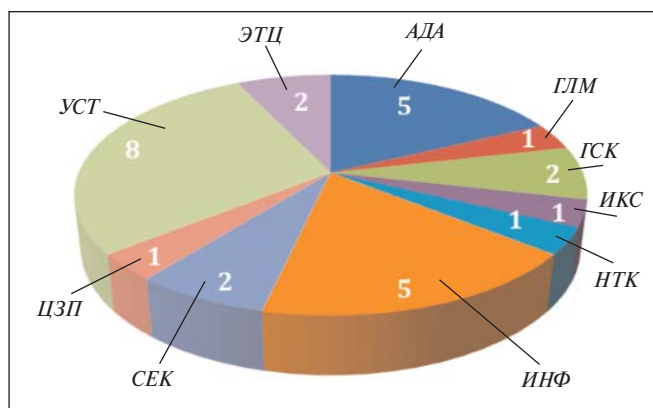


Рис. 1. Количество пациентов, получающих различные ГИБП в рамках ВМП. ГЛМ – голимумаб; ГСК – гуселькумаб, НТК – нетакимаб; ИНФ – инфликсимаб; СЕК – секукинумаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; УСТ – устекинумаб; ЭТЦ – этанерцепт

Fig. 1. The number of patients receiving various biologic DMARDs within the high-technology medical care. ГЛМ – golimumab; ГСК – guselkumab, НТК – netakimab; ИНФ – infliximab; СЕК – secukinumab; ЦЗП – certolizumab pegol; УСТ – ustekinumab; ЕТС – etanercept

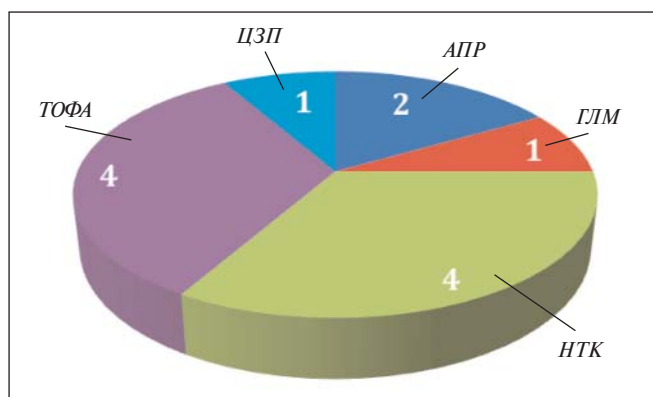


Рис. 2. Количество пациентов, получающих различные ГИБП и тсБПВП по региональной льготе. АПР – апремиласт; ТОФА – тофацитиниб

Fig. 2. The number of patients receiving various biologic DMARDs and target DMARDs under regional subsidized drug list. АПР – apremilast; ТОФА – tofacitinib

РБ диагностирован олигоартикулярный вариант ПсА на фоне псориаза легкой степени. Начато лечение сульфасалазином в дозе 2 г/сут.

В дальнейшем на фоне хорошего самочувствия в течение нескольких лет у ревматолога не наблюдался, терапия топическими стероидами позволяла контролировать активность псориаза, артрит не рецидивировал, самостоятельно отменил сульфасалазин.

С мая 2008 г. характер течения заболевания изменился: увеличилась площадь поражения кожи псориазом, появилась псориагическая онихопатия, рецидивировал синовит с вовлечением обоих коленных суставов. В общем анализе крови: Нб – 105 г/л, эр. – $4,38 \cdot 10^{12}/л$, СОЭ 65 мм/ч. До консультации ревматолога самостоятельно возобновил прием сульфасалазина.

В августе 2008 г. госпитализирован в ревматологическое отделение РБ, где после обследования выявлены полиартрит и



Рис. 3. Состояние кожи больного Ф. через 6 мес лечения ИКС
Fig. 3. Skin of patient F. after 6 months of treatment with IXE

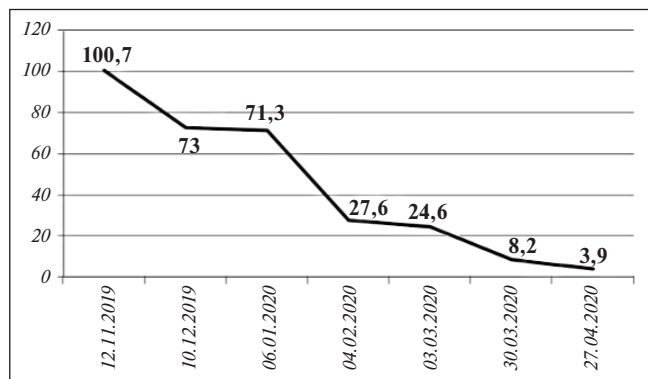


Рис. 4. Динамика уровня СРБ у больного Ф. на фоне возобновления терапии ИКС

Fig. 4. Dynamics of CRP level in patient F. while IXE treatment re-initiation

распространенный псориаз. С учетом высокой клинической и лабораторной активности начата комбинированная терапия сульфасалазином 2,0 г/сут и МТ 15 мг/нед, на фоне которой удалось снизить активность заболевания, но без достижения ремиссии. До июня 2012 г. чувствовал себя хорошо, активность заболевания удавалось удерживать на низком уровне.

С июня 2012 г., несмотря на лечение сБПВП, зафиксированы высокая активность заболевания, анемия хронического воспаления. На момент госпитализации в ревматологическое отделение число болезненных суставов (ЧБС) – 18, число припухших суставов (ЧПС) – 12, BSA (Body Surface Area) – 32%. По данным лабораторно-инструментального обследования выявлены правосторонний сакроилиит, анемия средней степени

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

тяжести (Hb 86 г/л), тромбоцитоз (513·10⁹/л), СОЭ — 60 мм/ч, СРБ — 96 мг/л. Доза МТ была увеличена до 20 мг/нед. В связи с высокой активностью заболевания, распространенным псориазом, прогрессированием суставного синдрома в течение 2012–2014 гг. неоднократно госпитализировался в ревматологическое отделение. Проводились курсы плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном, внутрисуставные введения глюкокортикоидов. В марте 2014 г. выявлены двусторонний сакроилиит II стадии, коксит левого тазобедренного сустава, снижение массы тела, депрессия. После медико-социальной экспертизы признан инвалидом III группы.

В связи с сохраняющейся высокой активностью ПсА, неэффективностью проводимой терапии в мае 2014 г. был включен в клиническое исследование SPIRIT-P1. На фоне лечения ИКС отмечены полный регресс псориаза и ремиссия ПсА. За время участия в исследовании выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

В июле 2017 г. после завершения участия в РКИ на фоне продолжающейся терапии МТ в дозе 25 мг/нед отмечено нарастание активности ПсА. Через месяц выявлены артрит дистальных межфаланговых суставов кистей, боль и припухлость коленных и голеностопных суставов, клинические признаки коксита правого тазобедренного сустава, боль и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, а также рецидив псориаза кожи и ногтей. Пациент похудел на 4 кг, к вечеру отмечал повышение температуры тела, озноб ночью. По административным причинам терапия ИКС была возобновлена только в ноябре 2019 г. На момент начала терапии ЧБС — 16, ЧПС — 8, BSA — 21%, СРБ — 100,7 мг/л, Hb — 102 г/л, тр. — 489·10⁹/л, СОЭ — 94 мм/ч.

После двух введений ИКС отмечена положительная динамика: полный регресс псориазических высыпаний на коже, уменьшение количества пораженных ногтей, ЧБС и ЧПС. Сохранялся синовит левого коленного сустава. Через 6 мес лечения была достигнута клинико-лабораторная ремиссия ПсА (рис. 3). Динамика уровня СРБ в течение 6 мес терапии ИКС представлена на рис. 4. На фоне терапии ИКС 80 мг 1 раз в 4 нед подкожно и МТ в дозе 20 мг/нед до настоящего времени сохраняется ремиссия ПсА и псориаза.

Обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует сложности курации и лекарственного обеспечения больных ПсА в реальной клинической практике. Особенностью данного наблюдения является тяжелое, не контролируемое стандартными методами терапии течение ПсА, который развился через 11 лет после дебюта псориаза. Лечение ИКС характеризовалось быстрым наступлением клинического эффекта с контролем как суставных, так и кожных симптомов и последующим достижением ремиссии ПсА, которая продолжалась в течение 3 лет на фоне терапии. Необходимо отметить, что прекращение лечения ИКС у пациента с длительно сохранявшейся высокой активностью ПсА закономерно привело к развитию рецидива заболевания в короткие сроки. Вместе с тем при возобновлении терапии ИКС после двухлетнего перерыва эффективность препарата не была потеряна — как и при первой инициации терапии, через 6 мес удалось достичь стойкой ремиссии ПсА, которая сохраняется до настоящего времени.

Таким образом, наше клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность ингибитора ИЛ17 ИКС как на первом этапе лечения, так и после более чем двухлетнего перерыва в терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22–35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
2. O’Rielly DD. 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.
3. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):569–79. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.003. Epub 2015 Sep 5.
4. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–9. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):60–9. (In Russ.)].
5. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990 Jun;17(6):809–12.
6. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jun;42(6):778–83. doi: 10.1093/rheumatology/keg217. Epub 2003 Mar 14.
7. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, et al. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:21–37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009. Epub 2016 Nov 9.
8. Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral 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. Epub 2017 Jul 6.
9. Коротаева ТВ, Насонов ЕЛ. Стандарты терапии псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):29–37. [Korotaeva TV, Nasonov EL. Standards for the treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(3):29–37. (In Russ.)].
10. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):75–82. [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(1):75–82. (In Russ.)].
11. Коротаева ТВ. Прогресс в лечении псориазического артрита. Фарматека. 2015;(7):21–7. [Korotaeva TV. Progress in the treatment of psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2015;(7):21–7. (In Russ.)].
12. Лиля АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориазический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685–91. [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative methods of therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):685–91. (In Russ.)].

13. 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.
14. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и псориатическим артритом. Москва; 2015. 41 с.
[Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriaticheskim artritom* [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis]. Moscow; 2015. 41 p.].
15. Бакулев АЛ, Фитилева ТВ, Новодережжина ЕА и др. Псориаз: клинко-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;(3):67–76.
[Bakulev AL, Fitileva TV, Novoderezhkina EA, et al. Psoriasis: clinical and epidemiological features and issues of therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;(3):67–76. (In Russ.)].
16. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983–94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7. Epub 2015 May 27.
17. Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016 Apr 19; 9:39–50. doi: 10.2147/JIR.S100940. eCollection 2016.
18. Дадалова АМ, Василенко ЕА, Самигулина РР, Мазуров ВИ. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17А (иксекизумаба) в лечении псориатического артрита. Современная ревматология. 2020;14(4):165–70.
[Dadalova AM, Vasilenko EA, Samigulina RR, Mazurov VI. Successful use of the interleukin-17A inhibitor (ixekizumab) in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):165–70. (In Russ.)].
19. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709. Epub 2016 Aug 23.
20. Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of Ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018 Mar; 45(3):367–77. doi: 10.3899/jrheum.170429. Epub 2017 Dec 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.04.2021/10.05.2021/17.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

«Лилли фарма» спонсировала исследование «Эффективность ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики». 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.

Lilly Pharma sponsored the study «The efficacy of the interleukin 17 inhibitor ixekizumab in psoriatic arthritis: data from real clinical practice». 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.

Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>

Первое назначение лекарственной терапии на амбулаторном приеме: принципиальный подход

Каратеев А.Е.

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

Одна из важнейших задач врача при первой встрече с пациентом — добиться его расположения и доверия. Далеко не всегда в ходе первого визита удастся поставить точный диагноз и назначить патогенетическую терапию, ведь для этого нередко требуется серьезное дополнительное обследование. Однако продемонстрировать свои знания и уверенность, оказать психологическую поддержку и облегчить страдания пациента совершенно необходимо, особенно в случае ревматического заболевания, сопровождающегося выраженной болью. Такому пациенту незамедлительно должна быть назначена адекватная анальгетическая терапия. Основным инструментом для контроля боли при заболеваниях суставов и позвоночника являются нестероидные противовоспалительные препараты. При этом их назначение должно быть обдуманным и взвешенным, с учетом клинической картины и коморбидной патологии.

В статье представлены два типичных клинических наблюдения, иллюстрирующих формирование диагностической и терапевтической концепции на амбулаторном приеме.

Ключевые слова: ревматические заболевания; диагностика; контакт с пациентом; выбор терапии; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев А.Е. Первое назначение лекарственной терапии на амбулаторном приеме: принципиальный подход. Современная ревматология. 2021;15(3):91–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-91-97

Initial drug prescription in outpatient department: principal approach

Karateev A.E.

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

One of the primary tasks for a doctor when meeting a patient for the first time is to gain his affection and trust. It is not always possible during the first visit to make an accurate diagnosis and prescribe pathogenetic therapy, because this often requires a deep additional examination. However, it is imperative to demonstrate knowledge and confidence, provide psychological support and alleviate the suffering of the patient, especially in the case of rheumatic disease accompanied by severe pain. Such a patient should be immediately prescribed adequate analgesic therapy. The main tool for controlling pain in diseases of the joints and spine are non-steroidal anti-inflammatory drugs. Moreover, their prescription should be deliberate and balanced, taking into account the clinical picture and comorbid pathology.

The article presents two clinical observations, illustrating the formation of a diagnostic and therapeutic concept at an outpatient appointment.

Key words: rheumatic diseases; diagnostics; contact with the patient; choice of therapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Initial drug prescription in outpatient department: principal approach. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):91–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-91-97

Первый визит пациента — серьезное испытание для каждого практикующего врача, независимо от его звания и опыта работы. Учитывая сжатые сроки амбулаторного приема, у врача есть лишь несколько минут для определения диагностической концепции и выбора терапевтического подхода. Это весьма важный момент, поскольку первый контакт во многом определяет доверительное отношение (эмпатия) больного к лечащему врачу, формирует приверженность терапии и позитивный настрой на ее успех. Пациент обращается за медицинской помощью, надеясь узнать причину своих страданий и получить максимально полное облегчение. Наилучший способ завоевать его доверие — продемонстрировать уверенность и знания («мне известна ваша болезнь» или «я знаю, какое обследование необходи-

мо, чтобы поставить диагноз»), а затем сделать правильное назначение, которое действительно поможет уменьшить выраженность неприятных симптомов и улучшить качество жизни [1, 2].

Напротив, чрезмерный «уход» в диагностику («сначала — анализы, потом — лечение») и демонстрация сомнений — верный путь к формированию неудовлетворенности пациента. Особого внимания требует проблема вербального ноцебо (антагониста плацебо) — высказываний врача, которые вызывают резкое неприятие у пациента, создают негативный психологический фон и ухудшают его физическое состояние [3]. Например, следует категорически избегать таких фраз, как: «я не знаю, что у вас», «первый раз вижу пациента с такими симптомами», «слишком поздно обрати-

лись, болезнь запущена», «все, что делали мои коллеги до меня, ошибочно» и т. д.

Важное значение имеет правильная тактика врача в случае обращения пациента, испытывающего острую или хроническую боль. Это самое неприятное проявление любой патологии, вызывающее серьезные страдания и значительно ухудшающее качество жизни, поэтому первой задачей медицинской помощи в данном случае становится действенное обезболивание [4].

Представить формирование диагностической и лечебной стратегии на амбулаторном приеме можно на примере двух типичных клинических случаев, с которыми практикующие врачи ежедневно сталкиваются в своей работе.

Клинический случай №1

На приеме больной 41 года, офисный служащий, с жалобами на боль и припухлость правого коленного сустава (КС). Боль возникает в основном при физической нагрузке, но также сохраняется в состоянии покоя и ночью. Симптомы в КС появились около 2 нед назад, после интенсивных занятий в тренажерном зале. Для уменьшения боли назначены в течение 3 дней внутримышечные инъекции диклофенака (1 раз в день), затем ибупрофен по 400 мг 2–3 раза в день. Однако симптомы сохраняются, хотя их интенсивность уменьшилась. При осмотре пациент оценивает выраженность боли при движении в 5 пунктов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10).

Около 20 лет назад во время игры в футбол получил травму КС, которая сопровождалась его выраженной припухлостью и болью. Травматологом была выполнена пункция КС с удалением большого количества геморрагической жидкости, рекомендованы прием нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), ношение наколенника. С тех пор периодически отмечаются боль и «хруст» в правом КС при ходьбе и механической нагрузке. Также уже несколько лет после нагрузки и длительного нахождения в вертикальном положении появляется боль в нижней части спины. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены признаки спондилоартроза, спондилеза, грыжи диска L₄₋₅, получал лечение у невролога и мануального терапевта. Около года назад возникла боль в левой пятке, которую связывали с «пяточной шпорой», были назначены ударно-волновая терапия, НПВП, использование специальных ортопедических стелек. В настоящее время боль в области пятки не беспокоит.

Пациент отрицает наличие серьезных сопутствующих заболеваний. При осмотре выявляются избыточная масса тела — 98 кг при росте 176 см (индекс массы тела 31,6 кг/м²), признаки себореи волосистой части головы, а в области темени справа — участок около 1 см красного цвета, выступающий над поверхностью кожи, покрытый светло-серыми чешуйками (псориазическая бляшка). Определяются небольшая припухлость и болезненность правого КС, симптом баллотации надколенника. Другие суставы визуально не изменены, безболезненны. Также выявляются умеренная боль и напряжение паравerteбральных мышц в поясничном отделе, больше справа. Движение в позвоночнике ограничено — при наклоне вперед с разогнутыми коленями расстояние от пальцев кистей до пола составляет около 12 см. В общем анализе крови Hb — 132 г/л, л. — 7,2·10⁹/л, формула без изменений, тр. — 207·10⁹/л, СОЭ — 14 мм/ч.

На рентгенограмме КС с обеих сторон видны незначительное сужение суставной щели в медиальной части сустава и не-

большие краевые остеофиты, что позволило сделать заключение о наличии признаков остеоартрита (ОА) II стадии по Kellgren–Lawrence.

Как будет формироваться диагностическая концепция в данном случае? На первый взгляд, все просто: у пациента была травма КС, несколько лет сохраняется боль преимущественно «механического» характера. Последнее обострение возникло после физической нагрузки. Наличие боли, крепитации и остеофитов позволяет в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) 1986 г., которые признаются и Ассоциацией ревматологов России, поставить диагноз ОА коленного сустава. Несколько смущает молодой возраст пациента, но на основании данных анамнеза можно предположить, что посттравматические изменения могли в значительной мере ускорить развитие ОА. Кроме того, имеется такой серьезный фактор риска (ФР), как избыточная масса тела. Хорошо известно, что метаболические нарушения и ожирение оказывают выраженное влияние на развитие ОА за счет как усиления «механического стресса», так и системного провоспалительного воздействия адипокинов жировой ткани.

Однако диагноз ОА следует рассматривать лишь после исключения других заболеваний [5]. ОА — серьезная патология, существенно снижающая качество жизни и ее продолжительность в результате развития хронической боли, ограничения активности и прогрессирования коморбидных заболеваний. Так, по данным когортного исследования «Osteoarthritis Initiative», почти у четверти больных ОА в течение 3–7 лет развивалась поздняя рентгенологическая стадия (III–IV по Kellgren–Lawrence) [6]. Более 20% лиц с ОА, несмотря на лечение, имеют неблагоприятное течение заболевания, сопровождающееся постоянной умеренной или выраженной болью [7]. R.J. Cleveland и соавт. [8], проанализировав 14 исследований, показали, что риск летального исхода у пациентов с ОА КС и тазобедренного сустава на 60% выше, чем в общей популяции.

Что может вызвать опасения у лечащего врача в данной клинической ситуации? Первое — наличие синовита. Конечно, накопление экссудата часто наблюдается при ОА, но оно может быть проявлением других заболеваний. Второе — выявление признаков кожного псориаза, о котором пациент ранее не знал. В этом случае данные анамнеза о наличии боли в спине и пятке заставляют думать о возможности развития спондилоартрита (SpA), вероятно, псориазического (PsA). Третье — характер и выраженность травмы сустава: не исключено, что структурные изменения могут быть значительными и требовать ортопедической коррекции.

Алгоритм дифференциального диагноза при синовите КС представлен во многих работах [9, 10], в том числе в недавно опубликованной статье группы международных экспертов, одним из авторов которой является ведущий специалист по изучению ОА в России Л.И. Алексеева (см. рисунок) [5]. В представленной схеме центральное место занимают анализ синовиальной жидкости, оценка результатов применения НПВП и мнение эксперта.

О каких заболеваниях следует думать при развитии синовита КС у молодого мужчины? Учитывая связь с травмой, — о посттравматическом артрите. По статистике, на эту патологию приходится более 10% всех случаев артрита КС. Продолжительность этого состояния, в зависимости от тяжести

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ / PHYSICIAN'S PRACTICAL GUIDE

травмы и лечения, может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев. Иногда посттравматический артрит принимает хроническое течение. Правда, в этом случае необходимо обсуждать диагноз посттравматического ОА [11]. Следующая позиция в дифференциальном диагнозе — реактивный артрит (ReA), связанный с кишечной или мочеполовой инфекцией. Главными критериями этой патологии (ACR, 1999) являются асимметричный моно-, олигоартрит нижних конечностей, возникающий через 3 дня — 6 нед после перенесенной инфекции. ReA может сопровождаться поражением глаз, кожи и слизистых оболочек, а также энтезитами, наиболее характерны ахиллобурсит и плантарный фасциит. Отмечается тесная связь ReA и периферического SpA. Так, характерный генетический маркер этой патологии — HLA-B27 — определяется у 30–50% пациентов с ReA [12, 13]. Еще одно заболевание, которое можно предполагать у мужчины с избыточной массой тела, — подагрический артрит (ПДА). Как правило, ПДА начинается с поражения I плюснефалангового сустава (ПФС), однако в некоторых случаях подагра дебютирует артритом другой локализации, в том числе КС. Для ПДА характерны острое начало с максимально выраженным воспалением и болью в 1-е сутки болезни, связь с гиперурикемией (уровень мочевой кислоты — МК >420 мкмоль/л), наличие кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости [14]. Артрит КС может быть дебютом хронического ревматического заболевания (РЗ) — в обсуждаемом случае имеются формальные признаки периферического SpA, в частности кожный псориаз, боль в спине и плантарный фасциит в анамнезе [4, 15]. Не следует забывать о возможности септического артрита, протекающего атипично. Следует учитывать и такие факторы, как повреждение кожи, медицинские манипуляции, прием иммуносупрессивных препаратов и наркотиков [16].

Причиной артрита КС может быть множество других болезней, но их наличие целесообразно рассматривать при хронизации или прогрессировании процесса либо при симптомах системной патологии. Итак, оценивая клиническую ситуацию, мы ставим следующие вопросы и сами даем на них ответ.

Есть ли симптомы, заставляющие думать о септическом артрите?

Нет, у пациента нет факторов риска развития септического процесса, лихорадки, лимфоаденопатии, лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом в анализе крови, местные проявления воспаления умеренные.

Есть ли признаки ReA?

Нет, пациент не сообщает о перенесенной мочевой или кишечной инфекции, у него отсутствуют поражение глаз, кожи, слизистых оболочек и энтезит.



Диагностический алгоритм при ОА КС (адаптировано из [5])
Diagnostic algorithm in knee osteoarthritis (adapted from [5])

Есть ли признаки ПДА?

Признаков ПДА не отмечается: нет артрита I ПФС, артрит КС развивался постепенно, нет данных о его связи с потреблением мясной пищи и алкоголя, боль и припухлость за 2 нед уменьшились незначительно. Правда, нам неизвестны уровень МК и характер синовиальной жидкости.

Есть ли признаки периферического SpA?

Настораживает наличие кожного псориаза. В то же время нет поражения других суставов, онихопатии, дактилита, энтезита. Согласно критериям Рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (Assesment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) [4], боль в спине не носит воспалительный характер, возникает в основном при нагрузке, а ограничения движений позвоночника могут быть связаны с дегенеративными изменениями, выявленными при МРТ. Плантарный фасциит встречается в популяции очень часто как самостоятельная патология. Так, в США он является причиной обращения к врачу около 1 млн пациентов ежегодно и возникает у 5–10% спортсменов-легкоатлетов [17].

Требуется ли дополнительная консультация хирурга-ортопеда для оценки тяжести травмы КС и необходимости специальной ортопедической помощи?

Нет, не требуется. Нарушения функции КС выражены умеренно и связаны с болью. Пациент может ходить, опираясь на пораженную конечность. При этом наличие боли существенно не влияет на объем движений.

Достаточно ли имеющихся данных для установления диагноза и какие дополнительные методы обследования целесообразно было бы использовать?

Как отмечено выше, важное диагностическое значение имеют пункция сустава и анализ синовиальной жидкости. Однако назначать это инвазивное вмешательство следует при наличии показаний (выявление кристаллов МУН для

верификации ПдА), а также для удаления экссудата и введения глюкокортикоида (ГК) при выраженном артрите [4]. В нашем случае таких показаний нет. Кроме того, пациент еще не получал правильной консервативной терапии. Также следует воздержаться от проведения МРТ, поскольку это — дорогостоящий метод, а диагностическая ценность его в данной ситуации будет сомнительной [18]. Нет показаний для исследования иммунологических показателей, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также выявления HLA-B27.

Таким образом, мы представляем пациенту нашу диагностическую концепцию, клиническая ситуация очевидна, и мы знаем, как ему помочь. Наиболее вероятным диагнозом будет ОА КС, раннее развитие которого связано с последствиями травмы и избыточной массой тела. Конечно, причиной боли и припухлости КС могут быть и другие заболевания, однако их диагностические критерии в настоящее время отсутствуют. Учитывая избыточную массу тела, целесообразно назначить биохимический анализ крови для оценки метаболических нарушений (уровень глюкозы, холестерина, МК, аспартатаминотрансферазы — АСТ — и аланинаминотрансферазы — АЛТ). Показана также консультация дерматолога.

Какое лечение следует рекомендовать?

Пероральный прием НПВП в адекватной дозе, обеспечивающей анальгетический и противовоспалительный эффект. Пациент уже получал эти препараты (инъекции диклофенака и ибупрофен 800—1200 мг/сут), но их суммарная суточная доза была низкой, а кратность приема недостаточной, чтобы обеспечить устойчивую концентрацию действующего вещества в плазме крови.

В дебюте болезни целесообразно применять удобные, надежные и безопасные НПВП. Таким препаратом является эторикоксиб — высокоселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2 с высокой биодоступностью (~100 %), который начинает действовать уже через 1 ч после приема, и длительным периодом полувыведения (~22 ч), что позволяет использовать его 1 раз в день. Серия исследований показала высокую эффективность эторикоксиба при ОА, ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, ПдА и острой боли после стоматологических вмешательств [19]. Применение этого препарата в дозе 60 мг/сут у больных ОА позволяет достичь более значимого уменьшения боли и улучшения функции по сравнению со многими другими НПВП. По результатам метаанализа 44 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включающих более 19 тыс. пациентов, величина уменьшения боли (индекс WOMAC) при использовании эторикоксиба по сравнению с плацебо составила 2,3, напроксена — 1,73, целекоксиба — 1,48, диклофенака — 0,97 [20]. Данные метаанализа 76 РКИ (n=58 451) показали, что эффект уменьшения боли при использовании эторикоксиба 60 мг/сут был сопоставим с таковым диклофенака 150 мг/сут: -0,58 (95% доверительный интервал, ДИ от -0,74 до -0,43) и -0,57 (95% ДИ от -0,69 до -0,45) соответственно и в целом был выше, чем у других НПВП [21].

Важным достоинством эторикоксиба является способность проникать через гематоэнцефалический барьер из-за

высокой доли (~8%) свободной, не связанной с альбумином, фракции препарата в плазме крови, что обеспечивает его влияние на центральные структуры ноцицептивной системы и подавление центральной сенситизации — одного из важнейших патогенетических механизмов хронической боли [22]. Так, в РКИ Р. Moss и соавт. [23] (n=80) было установлено, что использование 60 мг эторикоксиба по сравнению с плацебо обеспечивало у пациентов с ОА не только более значимое снижение интенсивности боли (индекс WOMAC), но и уменьшение индекса гипералгезии на 32,6% и индекса PainDETECT на 23,6%.

Высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал эторикоксиба особенно очевиден в случае переключения на этот препарат при неэффективности других НПВП. Так, Н. Lin и соавт. [24] оценили результат назначения эторикоксиба у 500 больных ОА, у которых на фоне приема других НПВП сохранялась выраженная боль. Через 4 нед терапии уменьшение боли (индекс WOMAC) >30% было зафиксировано у 52% пациентов.

Эторикоксиб позволяет успешно контролировать боль при ОА даже при длительном использовании. Это было продемонстрировано J. Reginster и соавт. [25], которые применяли данный препарат для лечения ОА в течение 2,5 года.

Вместе с тем основным преимуществом эторикоксиба перед другими НПВП следует считать хорошую переносимость и низкий риск лекарственных осложнений. Как известно, нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), являются основным ограничением для использования НПВП, что всегда следует помнить при назначении этих препаратов [4]. Для быстрой оценки безопасности НПВП могут быть предложены шесть ключевых вопросов (см. таблицу).

Что необходимо учитывать? У пациента нет противопоказаний для НПВП, и мы можем рекомендовать ежедневный прием эторикоксиба в дозе 60 мг/сут до следующего визита к врачу, который целесообразно назначить через 2 нед. Следует рекомендовать прием одного из симптоматических средств замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), использовать наколенник, поддерживать умеренную физическую активность и соблюдать диету для снижения избыточной массы тела. Учитывая результаты РКИ и собственный клинический опыт применения эторикоксиба, ко второму визиту можно ожидать существенного улучшения состояния пациента. Если же боль и синовит все еще будут сохраняться, следует продолжить прием эторикоксиба до полного купирования симптомов.

Клинический случай №2

На приеме пациентка 56 лет, с жалобами на боль и припухлость суставов кистей, стоп, КС, общую утреннюю скованность в течение 40—60 мин. Боль и деформацию суставов кистей, преимущественно дистальных межфаланговых суставов (МФС), как и боль в КС, отмечает на протяжении 5—6 лет. Ранее установлен диагноз «генерализованный ОА». Пациентка получала НПВП: мелоксикам, нимесулид короткими курсами, SYSADOA (комбинация глюкозамина и хондроитина), внутрисуставные инъекции ГК и гиалуроновой кислоты в КС, физиотерапевтическое лечение. Настоящее обострение раз-

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ / PHYSICIAN'S PRACTICAL GUIDE

Шесть вопросов, которые необходимо задать перед назначением НПВП

Six questions to ask, before prescribing NSAIDs

Вопрос	Что делать, если ответ положительный
1. Имеется ли у Вас аллергия на какие-либо лекарства?	При наличии аллергии на НПВП, в том числе аспирин (типичная аспириновая триада — бронхиальная астма, полипоз носа, гиперчувствительность на аспирин) следует избегать использования НПВП
2. Имеются ли у Вас заболевания ЖКТ, такие как язва, неязвенная диспепсия, ГЭРБ, ВЗК*?	При обострении язвы, выявлении эрозий ЖКТ и ВЗК необходимо избегать назначения НПВП; при наличии в анамнезе язвы и/или ЖКТ-кровотечения, диспепсии и ГЭРБ целесообразно использовать селективные ЦОГ2-ингибиторы, НПВП назначают в сочетании с ИПП
3. Имеются ли у Вас заболевания ССС?	При наличии ИБС, инфаркта и инсульта в анамнезе, сердечной недостаточности (≥ 2 NYHA), операций на сердце, заболеваний периферических сосудов, неконтролируемой ГБ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) следует отказаться от назначения системных НПВП; при наличии контролируемой терапии ГБ рекомендуется тщательный контроль АД в период приема НПВП
4. Имеются ли у Вас заболевания почек?	При ХБП с СКФ ≤ 30 мл/мин следует избегать использования НПВП; при более легкой ХБП НПВП используют с осторожностью (в минимальной дозе и короткими курсами)
5. Принимаете ли Вы антитромботические препараты (в том числе низкие дозы аспирина)?	Выяснить причину назначения. Если это заболевание ССС, то действовать, как указано в пункте 3. Если кардиоваскулярный риск невысокий, целесообразно использовать селективные ЦОГ2-ингибиторы в сочетании с ИПП
6. Есть ли у Вас другие заболевания (печени, кроветворной системы и др.)?	Оценить риск назначения НПВП в соответствии с инструкцией и национальными рекомендациями

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

* — в инструкции к некоторым НПВП указано, что их использование ограничено лишь при обострении ВЗК. Однако врач на приеме не может быть уверен, что у пациента ремиссия ВЗК, для ее подтверждения нужны данные недавно проведенной колоноскопии и консультация гастроэнтеролога.

вилось около 2 мес назад после психоэмоционального стресса. Сначала появились непривычно интенсивная боль в суставах кистей и скованность. Считая, что они связаны с ОА, пациентка нерегулярно использовала НПВП перорально и в виде мазей, начала прием SYSADOA (глюкозамин + хондроитин).

В течение 5 лет страдает гипертонической болезнью (ГБ), принимает комбинацию валсартана и амлодипина (10 мг + 160 мг), достигнут целевой уровень артериального давления (АД). У пациентки диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в связи с чем нерегулярно использует антациды и ингибиторы протонной помпы (ИПП), имеется язвенный анамнез, последнее обострение — 7 лет назад, когда был проведен курс эрадикации *H. pylori*. Десять лет назад по поводу миомы матки была проведена тотальная гистерэктомия. Ранее пациентка работала в типографии, была серьезная нагрузка на кисти рук, что может рассматриваться как ФР развития ОА.

При осмотре: изменений кожи и слизистых оболочек нет. Отмечаются деформация дистальных МФС (узелки Гебердена), припухлость и болезненность II, III проксимальных МФС и пястно-фаланговых суставов обеих кистей, лучезапястного сустава (ЛЗС) справа, боль при поперечном сжатии кистей. Выявляется болезненность при пальпации II–IV ПФС, при поперечном сжатии стоп, а также при пальпации и пассивных движениях в КС, без явной припухлости. Пациентка оценивает интенсивность боли в 6 пунктов по ЧРШ (0–10).

Имеются общий анализ крови (Hb 112 г/л, л. $9.2 \cdot 10^9$ /л, формула не изменена, тр. $350 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 42 мм/ч) и рентгенограмм кистей, на которой выявляются признаки ОА дистальных МФС (крупные краевые остеофиты, сужение щелей, субхондральный склероз, симптом «летающей чайки»), незначительный остеопороз и единичные кистовидные просветления в других отделах кисти, сужение суставной щели проксимальных МФС и пястно-фаланговых суставов, ЛЗС справа.

Таким образом, перед нами пациентка с продолжающимся около 2 мес полиартритом, с симметричным поражением суставов кистей (суммарно 9 мелких суставов) и повышенной СОЭ. Без сомнения, первую позицию в диагностическом поиске займет РА. Представленная клиническая картина соответствует классификационным критериям РА ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.: поражение >10 суставов, повышение СОЭ и длительность болезни >6 нед определяют сумму баллов >6 [6]. Особенности этого случая является развитие РА на фоне имеющегося ОА суставов кистей, что несколько затрудняет диагностику, тем не менее диагноз РА представляется наиболее вероятным. Но принять во внимание возможность и других заболеваний все же необходимо. В каких еще случаях врач может столкнуться с болью и припухлостью мелких суставов кистей?

ОА кистей может протекать агрессивно, сопровождаться эрозивным процессом и поражать проксимальные МФС (узелки Бушара) [26]. Однако поражение пястно-фаланговых суставов, симптом поперечного сжатия кисти, указывающий на поражение суставов запястья, ЛЗС, а также ПФС, абсолютно не характерны для ОА, как и значительное повышение СОЭ [4].

Полиартрит может быть проявлением вирусных заболеваний — в частности, вызванных парвовирусом В19, гепатита В и С, и особенно тропических инфекций (лихорадка чикунгунья и др.) [27]. Однако у пациентки нет лихорадки, кожных высыпаний, лимфоаденопатии, желтухи, гепатоспленомегалии и соответствующего анамнеза.

Полиартрит также является одним из характерных проявлений многих системных РЗ — ПсА, системной красной волчанки и дерматомиозита [4]. У нашей пациентки на момент осмотра критерии этих болезней отсутствуют.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ / PHYSICIAN'S PRACTICAL GUIDE

Как и в первом случае, мы ставим перед собой вопросы и отвечаем на них.

Достаточно ли имеющихся данных, чтобы установить диагноз РА?

На основании клинической картины мы можем диагностировать РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. Правда, рентгенография кистей не показывает типичных проявлений РА (эрозий суставов), но длительность болезни мала, к тому же рентгенологические изменения не входят в представленные выше критерии в отличие от критериев ACR 1987 г. [4].

Какое дополнительное обследование потребуется?

Необходимо провести тест на РФ, АЦЦП и СРБ, рентгенографию органов грудной клетки, общий анализ мочи и оценить биохимические показатели крови (как минимум АСТ и АЛТ) для исключения инфекционных процессов и нарушения функции печени, которые могут стать ограничением для назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата [4].

Теперь мы можем представить пациентке диагностическую и терапевтическую концепцию. Ситуация нам ясна, известно, какое лечение мы будем проводить в ближайшие месяцы. РА — тяжелое, потенциально опасное аутоиммунное заболевание, но терапия, включающая широкий спектр самых современных средств, позволяет остановить его развитие и добиться стойкой ремиссии. Однако пациентка должна быть настроена на необходимость длительного использования БПВП.

Какое лечение следует рекомендовать?

Хотя нужно дополнительное обследование, тем не менее уже при первом визите следует назначить анальгетическую терапию. С этой целью показано использование НПВП, которые эффективно контролируют основные симптомы РА [28]. Однако в данном случае имеется серьезный риск развития НР со стороны ЖКТ (язвенный анамнез и ГЭРБ), поэтому необходимо выбрать препарат, обладающий хорошей переносимостью и низким риском осложнений со стороны ЖКТ. Таким НПВП является упомянутый выше эторикоксиб.

В недавно опубликованном метаанализе 9 РКИ (n=39 442) X. Feng и соавт. [29] оценили риск ЖКТ-осложнений на фоне приема эторикоксиба, диклофенака, напроксена и плацебо у больных ОА и РА. Было показано, что относительный риск (ОР) при использовании эторикоксиба не отличался от такового плацебо и был значимо меньше при сравнении с другими НПВП: 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; p<0,00001) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; p<0,00001) соответственно.

Более низкая частота диспепсии при приеме эторикоксиба подтверждается метаанализом 9 РКИ, в которых этот препарат назначали при различных РЗ. Частота прерывания

лечения из-за развития симптомов со стороны ЖКТ при использовании эторикоксиба составила 1,5 эпизода на 100 пациенто-лет. Это было в 2 раза меньше, чем при терапии традиционными НПВП (2,7 эпизода на 100 пациенто-лет; p=0,007) [30].

Ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования 6341 пациента, которое было проведено в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», также подтвердил низкую частоту ЖКТ-осложнений при назначении эторикоксиба. У больных с РЗ, принимавших этот препарат, множественные эрозии и язвы были выявлены в 5,4% случаев, а у получавших диклофенак — в 12,0% (p<0,001) [31].

Пациентка имеет контролируемую артериальную гипертензию (АГ), поэтому важно понимать, как прием НПВП может повлиять на АД. Следует отметить, что эторикоксиб в целом характеризуется относительно низким риском развития АГ. Так, по данным метаанализа 8 РКИ (n=4770), частота этого осложнения при использовании эторикоксиба 60 и 90 мг составила 4,0 и 3,4% соответственно, напроксена — 2,9%, ибупрофена — 6,6%, плацебо — 2,0% [32].

Как отмечено ранее, НПВП могут повышать риск серьезных осложнений со стороны ССС, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Интересен метаанализ L.H. Martin Arias и соавт. [33], оценивших данные 87 исследований (40 когортных и 47 случай-контроль), суммарно включавших 27 млн пациентов. Было показано, что риск кардиоваскулярных осложнений при использовании эторикоксиба не превышал суммарного риска для всех НПВП и был ниже по сравнению с таковым диклофенака: ОР — 1,24 (95% ДИ 1,19–1,28), 1,27 (95% ДИ 1,12–1,43) и 1,34 (95% ДИ, 1,26–1,42) соответственно.

Таким образом, нашей пациентке можно назначить эторикоксиб 90 мг/сут в комбинации с ИПП, например омепразолом 20 мг/сут, обязательно предупредив о необходимости контроля АД. Во время следующего визита, который нужно запланировать через 1–2 нед, после получения данных обследования можно будет дать окончательные рекомендации по лечению РА.

Заключение

Даже в относительно простых клинических случаях требуется внимательное отношение к пациенту, тщательный сбор анамнеза, взвешенное формирование диагноза и терапевтической концепции, особенно при первом визите, когда необходимо за короткое время добиться доверия и понимания пациента. Принципиально важно оказать действенную помощь, даже если диагноз еще неясен и требуется дополнительное обследование. Демонстрация уверенности и знаний врача, психологическая поддержка и назначение эффективной симптоматической терапии, особенно при выраженной боли, — основа успешной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fowler JB, Khan YR, Fischberg GM, Mahato D. A Cultural Shift Away from Cognitive-behavioral Empathy. *Cureus*. 2019 Nov 17;11(11):e6175. doi: 10.7759/cureus.6175.
2. Simpkin AL, Armstrong KA. Communicating Uncertainty: a Narrative Review and Framework for Future Research.

J Gen Intern Med. 2019 Nov;34(11):2586–91. doi: 10.1007/s11606-019-04860-8. Epub 2019 Jun 13.
3. Hansen E, Zech N. Nocebo Effects and Negative Suggestions in Daily Clinical Practice — Forms, Impact and Approaches to Avoid Them. *Front Pharmacol*. 2019 Feb 13;

10:77. doi: 10.3389/fphar.2019.00077. eCollection 2019.

4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical

- cal recommendations. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
5. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jan;31(1):19-30. doi: 10.1007/s40520-018-1077-8. Epub 2018 Dec 11.
 6. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May; 22(5):622-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009. Epub 2014 Mar 21.
 7. Törmälehto S, Aarnio E, Mononen ME, et al. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS One*. 2019 Jul 19;14(7): e0219902. doi: 10.1371/journal.pone.0219902. eCollection 2019.
 8. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14.
 9. Johnson M. Acute knee effusions: a systematic approach to diagnosis. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 15;61(8):2391-400.
 10. Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke K. Evaluation of acute knee pain in primary care. *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7): 575-88. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00010.
 11. Davis JT, Rudloff MI. Posttraumatic Arthritis After Intra-Articular Distal Femur and Proximal Tibia Fractures. *Orthop Clin North Am*. 2019 Oct;50(4):445-59. doi: 10.1016/j.ocl.2019.06.002.
 12. Selmi C, Gershwin M. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. Apr-May 2014;13(4-5):546-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005. Epub 2014 Jan 10.
 13. Cheeti A, Chakraborty RK, Ramphul K. Reactive Arthritis. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 14. Richette P, Bardin T, Gout. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):318-28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7. Epub 2009 Aug 17.
 15. Antony A, Tillett W. Diagnosis, classification and assessment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Apr 7;101669. doi: 10.1016/j.berh.2021.101669. Online ahead of print.
 16. Momodu II, Savaliya V. Septic Arthritis. 2021. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538176/
 17. Becker BA, Childress MA. Common Foot Problems: Over-the-Counter Treatments and Home Care. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 1; 98(5):298-303.
 18. Crawford DC, Hirota MR, Foss EW. MRI of the knee in adults. *Instr Course Lect*. 2015;64:61-73.
 19. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. *Rheumatologia*. 2017;55(6):290-7. doi: 10.5114/reum.2017.72626. Epub 2017 Dec 30.
 20. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
 21. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090): e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
 22. Arendt-Nielsen L, Egsgaard L, Petersen K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug; 157(8):1634-1644. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562.
 23. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1781-91. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009. Epub 2017 Aug 2.
 24. Lin H, Cheng T, Wang J, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x.
 25. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7): 945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162. Epub 2006 Dec 1.
 26. Gazeley DJ, Yeturi S, Patel PJ, Rosenthal AK. Erosive osteoarthritis: A systematic analysis of definitions used in the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4): 395-403. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.013. Epub 2016 Aug 24.
 27. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016 Apr;16(2):129-34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
 28. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Apr 7;16(4): e0248866. doi: 10.1371/journal.pone.0248866. eCollection 2021.
 29. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1): e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
 30. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec;20(12):1899-908. doi: 10.1185/030079904X12681.
 31. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):40-5. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27(4):40-5. (In Russ.)].
 32. Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):70-83. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0.
 33. Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;59(1):55-73. doi: 10.1002/jcph.1302. Epub 2018 Sep 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2021/15.05.2021/17.05.2021

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. 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 approved the final version of the manuscript.

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

Индекс прогнозирования неблагоприятных исходов системной красной волчанки

Асеева Е.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.², Исаева Б.Ш.³,
Койлубаева Г.М.⁴, Ли́ла А.М.^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы; ⁴Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;

³Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Толе би, 94; ⁴Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Развитие необратимых повреждений органов (НПО) при системной красной волчанке (СКВ) значительно увеличивает риск летального исхода, ухудшает качество жизни и существенно повышает расходы на лечение. Разработка и внедрение специфических индексов, позволяющих заблаговременно выявлять риск неблагоприятных исходов, является актуальной задачей. В статье представлены данные литературы, посвященные новому методу оценки прогнозирования неблагоприятных исходов при СКВ – Frailty index (FI, индекс уязвимости). FI, разработанный группой международных экспертов на основе базы данных международной когорты больных СКВ – SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), – является легко воспроизводимым в реальной клинической практике и может быть использован у пациентов с ранней стадией СКВ для прогнозирования риска летального исхода, развития НПО и госпитализации. Индекс прогнозирования неблагоприятных исходов СКВ (SLICC-FI) представляется многообещающим клиническим и исследовательским инструментом для выявления лиц, нуждающихся на ранней стадии заболевания в более тщательном мониторинге и индивидуальной стратегии назначения терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка; неблагоприятные исходы; индекс уязвимости.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaaseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Никишина НЮ, Меснянкина АА и др. Индекс прогнозирования неблагоприятных исходов системной красной волчанки. Современная ревматология. 2021;15(3):98–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-98-102

Forecasting index of unfavorable outcomes of systemic lupus erythematosus
**Aseeva E.A.¹, Nikishina N. Yu.¹, Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.², Isaeva B.Sh.³,
Koilubaeva G.M.⁴, Lila A.M.^{1,5}**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²JSC Group of companies MEDSI, Moscow;

³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; ⁴Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek; ⁵Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia;

³94, Tole Bi Street, Almaty 050000, Kazakhstan; ⁴3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan;

⁵2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The development of irreversible organ damage (IOD) in systemic lupus erythematosus (SLE) significantly increases the risk of death, worsens the quality of life and significantly increases the cost of treatment. The development and implementation of specific tools that will promote early identification of the risk of unfavorable outcomes is a priority. The article presents literature review on a new method for prediction of unfavorable outcomes in SLE – frailty index (FI, vulnerability index). FI, developed by a group of international experts on the basis of the database of the international cohort of SLE patients – SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) – is easily reproducible in real clinical practice and can be used in patients with an early stage of SLE to predict the risk of death, the development of IOD, and hospitalization. The SLE Forecasting index of unfavorable outcomes (SLICC-FI) appears to be a promising clinical and research tool for identifying those who need more careful monitoring and an individual therapeutic strategy at an early stage of the disease.

Key words: systemic lupus erythematosus; unfavorable outcomes; frailty index.

Contacts: Elena Alexandrovna Aseeva; eaaseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Nikishina NYu, Mesnyankina AA, et al. Forecasting index of unfavorable outcomes of systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):98–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-98-102

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание с разнообразными клиническими и лабораторными проявлениями, непредсказуемыми течением и исходом [1]. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении СКВ, у многих пациентов со временем накапливаются необратимые повреждения органов (НПО), которые ухудшают качество жизни, связанное со здоровьем, увеличивают затраты на лечение и повышают риск развития раннего летального исхода [2–5]. В связи с этим своевременное выявление пациентов с СКВ, имеющих повышенный риск развития НПО и других неблагоприятных исходов, может оптимизировать подходы к терапии и мониторингу. Однако инструменты, позволяющие точно прогнозировать отдаленные последствия течения СКВ, особенно терапии, весьма ограничены [6].

В последние несколько лет в клинической практике предпринимаются попытки объективизировать риск развития неблагоприятных исходов при различных заболеваниях, в частности у недавно заболевших пациентов пожилого возраста (60–75 лет) с неревматической патологией, у больных с сердечной недостаточностью, при хирургических вмешательствах, подготовке к трансплантации органов и диализу. Для этих целей используют разные варианты количественных индексов с оценкой деградации гомеостатических механизмов и реакции на физиологические стрессоры. Одним из них является индекс уязвимости (хрупкости, астении, слабости) — Frailty index (FI). Этот индекс был разработан в 2001 г. К. Роквудом и А. Митниcki в Университете Далхаузи в Галифаксе (Новая Шотландия, Канада) [7] для оценки старческой астении (СА) — ассоциированного с возрастом физиологического синдрома, для диагностики которого необходимы не менее 3 из 5 симптомов: медлительность; потеря массы тела; снижение силы; истощение и низкая физическая активность/расход энергии. Синдром СА сопровождается снижением физической и функциональной активности, адаптационного и восстановительного резерва, а также устойчивости к стрессу, т. е. при СА страдает функция нескольких физиологических систем, что делает человека уязвимым для воздействия окружающей среды.

FI определяет уязвимость как потерю физиологического резерва, возникающую в результате накопления различных нарушений во многих системах организма [8, 9]. Низкие значения FI свидетельствуют об относительно здоровье, тогда как высокие — о проблемах со здоровьем и уязвимости [10]. В нескольких исследованиях отчетливо продемонстрирована связь между более высокими значениями FI и повышенным риском неблагоприятных последствий для здоровья, включая госпитализации, развитие заболеваний и смерть [10–12]. FI измеряется путем сравнения имеющихся признаков нарушения здоровья с возможными признаками дефицита здоровья при конкретном заболевании (допускается включение минимум 30 признаков с условием, что каждый из них связан с неблагоприятными для здоровья последствиями). Широкое изучение FI на популяции больных с разными наборами и количеством включенных признаков (от 31 до 100) доказало надежность индекса в отношении предсказания выживаемости, оценки риска прогрессирования заболевания, необходимости внедрения и использования различных медицинских услуг. Значение индекса обычно увеличивается примерно на 0,03 пункта за год жизни. Несмотря на широкое применение

FI при различных заболеваниях, при СКВ он не использовался. Целесообразность применения этого объективного индекса обусловлена, с одной стороны, драматическим течением СКВ с постоянным вовлечением в патологический процесс все новых органов и систем, а с другой — назначением большинству таких пациентов глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантов (ИД), что сопряжено с риском развития нежелательных явлений. Первая попытка применения FI при СКВ была предпринята большой международной группой исследователей, использовавших базу данных когорты Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [13]. Поскольку целью данного исследования являлась оценка FI как нового инструмента прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с СКВ, то в дальнейшем его целесообразно называть не индексом уязвимости, а *индексом прогнозирования неблагоприятных исходов (SLICC-ИПИ)*. Работа была основана на проспективном исследовании 1826 пациентов с впервые диагностированной СКВ, набранных в 31 центре Европы, Азии и Северной Америки и занесенных в базу данных когорты SLICC с 1999 по 2011 г.

Для диагностики СКВ использовались классификационные критерии American College of Rheumatology (ACR) 1997 г., поражение нервной системы оценивалось по классификации ACR 1999 г. [14–16]. Активность заболевания определялась с помощью индекса активности СКВ 2000 г. (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K, SLEDAI-2K) [17], необратимые повреждения органов — по индексу повреждения SLICC (ИП SLICC), качество жизни, связанное со здоровьем, — по краткой форме опросника SF-36 [18, 19]. Учитывались также возраст, пол, раса/этническая принадлежность пациентов, регион проживания, образование, сопутствующие соматические заболевания, прием ГК, противомаларийных препаратов, ИД, показатели артериального давления, рост (в м) и масса тела (в кг). При каждом посещении врача исследовались уровни антител к ДНК (анти-ДНК), С3- и С4-компонентов комплемента, креатинина сыворотки, глюкозы, СРБ и СОЭ, показатели липидного профиля, а также общего анализа мочи.

Для выявления степени уязвимости пациентов с СКВ авторами был использован метод балльной оценки, предложенный S.D. Searle и соавт. [8]. Следует отметить, что SLICC-ИПИ фиксирует не только необратимый ущерб здоровью, но и потенциал восстановления и показатели функции и мобильности [8, 20]. Для получения стабильных и точных оценок риска неблагоприятного исхода в SLICC-ИПИ необходимо оценивать минимум 30–40 позиций, связанных с нарушениями здоровья [10, 20–22]. Каждому показателю, характеризующему нарушение здоровья, присваивается оценка от 0 до 1, где 0 — отсутствие нарушения, а 1 — его наличие [8]. Показатели суммируются, для получения итогового значения SLICC-ИПИ общее количество выявленных нарушений здоровья делится на максимально возможную сумму баллов. Согласно SLICC-ИПИ, пациентов с СКВ можно разделить на три группы:

- 1) с высоким риском плохого прогноза — *уязвимые* (SLICC-ИПИ >0,21);
- 2) со средним риском плохого прогноза — *относительно неустойчивые* (0,10 < SLICC-ИПИ ≤ 0,21);
- 3) с низким риском плохого прогноза — *слабо уязвимые* (SLICC-ИПИ ≤ 0,10).

Критерии, на основании которых признаки были включены в SLICC-ИПИ:

1) наличие признака дефицита здоровья (любого симптома, физического признака, патологического процесса, функционального нарушения или лабораторной/рентгенологической аномалии), приобретенного в процессе болезни и не являющегося врожденным;

2) связь признака с неблагоприятным исходом для здоровья;

3) возрастание частоты признаков с увеличением возраста пациента;

4) число оцениваемых параметров — не менее 95% их общего числа.

В SLICC-ИПИ включено 48 позиций (см. таблицу), взятых из индекса активности SLEDAI-2K, ИП SLICC и краткой формы опросника SF-36. Позиции 1–13 указывают на необратимые повреждения органов, развившиеся до или после диагностики СКВ (например, застойная сердечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность). Следующие нарушения здоровья (14–31) отражают активное воспаление (например, серозит и воспалительный артрит), еще три позиции (32–34) относятся к сопутствующим заболеваниям (гипотиреоз, артериальная гипертензия и ожирение), последние 14 параметров (35–48) касаются функционирования, мобильности, физического и психического здоровья. Показатели SLICC-ИПИ были рассчитаны для 1682 пациентов из базового набора данных. Распределение исходных баллов SLICC-ИПИ варьировалось от 0 до 0,51, медиана (IQR) составила 0,16 (0,11–0,22), а среднее (SD) — $0,17 \pm 0,08$. Исходно 27,1% (95% доверительный интервал, ДИ 25,0–29,2%) пациентов с СКВ были классифицированы как уязвимые на основании значений SLICC-ИПИ $>0,21$. Распространенность уязвимости увеличивалась с возрастом и составила 19,3% (95% ДИ 16,4–22,6%) у пациентов моложе 30 лет, 28,1% (95% ДИ 24,6%–31,8%) у пациентов 30–45 лет и 38,5% (95% ДИ 33,7–43,5%) у пациентов 45 лет и старше. Очень немногие пациенты ($n=28$; 1,7%) были классифицированы как устойчивые к уязвимости здоровья (SLICC-ИПИ 0,03).

Устойчивые к уязвимости здоровья и относительно благополучные пациенты ($0,03 < \text{SLICC-ИПИ} \leq 0,10$) были объединены в одну категорию —

Параметры нарушений здоровья, оцениваемые в SLICC-ИПИ

Health impairment parameters assessed in the SLE Forecasting index of unfavorable outcomes (SLICC-FI)

№	Параметр	Оценка
1.	Сахарный диабет	Да — 1, нет — 0
2.	Онкологические заболевания	Да — 1, нет — 0
3.	Ишемическая болезнь сердца	Да — 1, нет — 0
4.	Хроническая сердечная недостаточность	Да — 1, нет — 0
5.	Заболевание периферических сосудов	Да — 1, нет — 0
6.	Заболевание сосудов головного мозга	Да — 1, нет — 0
7.	Хроническая болезнь почек	Нет — 0, стадия I — 0,2, стадия II — 0,4, стадия III — 0,6, стадия IV — 0,8, стадия V — 1,0
8.	Деформирующий или эрозивный артрит	Да — 1, нет — 0
9.	Тромбофлебит	Да — 1, нет — 0
10.	Заболевание легких	Да — 1, нет — 0
11.	Заболевание ЖКТ	Да — 1, нет — 0
12.	Остеопороз/аваскулярный некроз	Да — 1, нет — 0
13.	Поражение глаз, ассоциированное с СКВ	Да — 1, нет — 0
14.	Миокардит/эндокардит, ассоциированный с СКВ	Да — 1, нет — 0
15.	Когнитивные нарушения	Да — 1, нет — 0
16.	Судороги, судорожные расстройства	Да — 1, нет — 0
17.	Психические расстройства	Да — 1, нет — 0
18.	Невропатия	Да — 1, нет — 0
19.	Другие нейропсихические нарушения	Да — 1, нет — 0
20.	Активный нефрит	Да — 1, нет — 0
21.	Нефротический синдром	Да — 1, нет — 0
22.	Активный серозит	Да — 1, нет — 0
23.	Активный воспалительный артрит	Да — 1, нет — 0
24.	Активные эритематозные высыпания	Да — 1, нет — 0
25.	Активные язвы слизистых оболочек	Да — 1, нет — 0
26.	Алопеция	Острая — 0,5, хроническая — 1, нет — 0
27.	Активный васкулит	Да — 1, нет — 0
28.	Гематологические нарушения	Да — 1, нет — 0
29.	Иммунологические нарушения	Да — 1, нет — 0
30.	Уровень комплемента/анти-ДНК	Высокий/негативный, анти-ДНК — 0 Низкий/негативный, анти-ДНК — 0,5 Низкий/позитивный, анти-ДНК — 1,0
31.	Синдром Шёгрена	Да — 1, нет — 0
32.	Гипотиреоз	Да — 1, нет — 0
33.	Артериальная гипертензия	Да — 1, нет — 0

№	Параметр	Оценка
34.	Индекс массы тела	18,5–24,9 кг/м ² – 0, 25–29,9 кг/м ² – 0,5, >30 кг/м ² – 1,0
35.	Расстройство настроения	Да – 1, нет – 0
36.	Тревожное расстройство	Да – 1, нет – 0
37.	Головная боль	Да – 1, нет – 0
38.	Самостоятельная оценка здоровья	Отличное – 0, очень хорошее – 0,25, хорошее – 0,5, посредственное – 0,75, плохое – 1,0
39.	Самостоятельная оценка изменения здоровья по сравнению с предыдущим годом	Лучше или одинаково – 0, несколько хуже – 0,5, намного хуже – 1
40.	Активная деятельность (бег, поднятие тяжестей, участие в активных видах спорта)	Совершенно не ограничена – 0, несколько ограничена – 0,5, ограничена – 1
41.	Умеренная деятельность (перемещение стола, пылесоса, игра в боулинг и гольф)	Совершенно не ограничена – 0, несколько ограничена – 0,5, ограничена – 1
42.	Подъем/перенос продуктов	Совершенно не ограничен – 0, несколько ограничен – 0,5, ограничен – 1
43.	Подъем по лестнице	Совершенно не ограничен – 0, несколько ограничен – 0,5, ограничен – 1
44.	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	Совершенно не ограничено – 0, несколько ограничено – 0,5, ограничено – 1
45.	Пройти расстояние 100 м	Совершенно не ограничено – 0, несколько ограничено – 0,5, ограничено – 1
46.	Купание или одевание	Совершенно не ограничено – 0, несколько ограничено – 0,5, ограничено – 1
47.	Самостоятельная оценка усталости	Нет – 0, незначительная – 0,2, иногда – 0,4, умеренная – 0,6, в большинстве случаев – 0,8, постоянная – 1
48.	Самостоятельная оценка боли	Нет – 0, очень слабая – 0,2, слабая – 0,4; умеренная – 0,6, сильная – 0,8, очень сильная – 1

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

относительно неуязвимые. По сравнению с относительно не-уязвимыми пациентами больные из группы «уязвимые» были старше, имели более низкий уровень образования, длительный анамнез курения. В этой группе наблюдалась тенденция к более высокой уязвимости здоровья у женщин (27,5%; 95% ДИ 25,3–29,9%) по сравнению с мужчинами (23,7%; 95% ДИ 17,8–30,4%), а также к меньшей длительности СКВ по сравнению с относительно неуязвимыми пациентами.

Таким образом, в данной работе были продемонстрированы возможности оценки уязвимости здоровья с использованием SLICC-ИПИ у пациентов с ранней стадией СКВ и даны рекомендации по проведению дальнейших исследований в других когортах больных СКВ.

В дальнейшем были предприняты исследования, в которых оценивали практическое применение SLICC-ИПИ [23]. Были проанализированы частота и риск госпитализаций в зависимости от исходного индекса уязвимости здо-

ровья у 1549 пациентов с СКВ: 88,7% – женщины, средний возраст – 35,7±13,3 года, продолжительность заболевания – 1,2 (0,9–1,5) года. У пациентов, классифицированных на исходном уровне как уязвимые (SLICC-ИПИ >0,21), число госпитализаций на 1 пациенто-год наблюдения было на 90% выше, чем у относительно не-уязвимых и слабо уязвимых (коэффициент заболеваемости – incidence rate ratio, IRR 1,90; 95% ДИ 1,54–2,33).

В апреле 2020 г. были опубликованы результаты исследования взаимосвязи индекса SLICC-ИПИ с развитием новых необратимых повреждений органов у 1549 пациентов с СКВ когорты SLICC, наблюдавшихся на протяжении 7,2 года [24]. Оказалось, что более высокие базовые значения SLICC-ИПИ были обусловлены более быстрым темпом увеличения ИП SLICC (IRR 1,19; 95% ДИ 1,13–1,25).

Взаимосвязь SLICC-ИПИ с риском увеличения смертности в когорте пациентов SLICC была изучена А. Legge и соавт. [25]. В исследование было включено 1683 пациента с преимущественно ранней стадией СКВ (82,6%). Изначально большинство из них (70,1%) получали ГК, 68,3% – противомаларийные препараты и 40,5% – ИД. Исходные показатели SLICC-ИПИ варьировались от 0 до 0,51, медиана (IQR) – 0,16 (0,11–0,22). За время наблюдения (7,2 года) у 1506 (67,8%) пациентов отмечено клинически значимое изменение SLICC-ИПИ (±0,03). При этом у 395 (26,2%) больных произошло клинически значимое возрастание баллов SLICC-ИПИ, а у 626 (41,6%) – их клинически значимое снижение. В анализ выжи-

ваемости было включено 1566 пациентов, средний срок наблюдения составил 6,7 (4–0) года. В течение 5,4 (3–7) лет умерли 66 больных. Исходно у 431 (27,5%) из 1566 пациентов наблюдался высокий индекс уязвимости (SLICC-ИПИ >0,21), что было связано со значительным увеличением риска смерти ($p < 0,0001$). В частности, риск смерти был более чем в 4 раза выше у пациентов со SLICC-ИПИ >0,21 по сравнению с больными, исходно имевшими показатели SLICC-ИПИ ≤0,21 (отношение рисков, ОР 4,37; 95% ДИ 2,67–7,17). Повышенный риск смерти был ассоциирован также с пожилым возрастом, мужским полом, применением ГК и ИД, более высокой исходной активностью заболевания (SLEDAI-2K). Интересно, что изначально отсутствие НПО у большой группы пациентов ($n=1187$) не влияло на снижение риска смерти, в то же время повышение SLICC-ИПИ на 0,05 по сравнению с первоначальным уровнем увеличивало этот риск примерно на 50% (ОР 1,47; 95% ДИ 1,18–1,83).

Таким образом, SLICC-ИПИ является значимым показателем состояния здоровья больных СКВ, который позволяет прогнозировать риск смерти, развития НПО и госпитализаций. Хотя практическая польза оценки уязвимости здоровья в реальной клинической практике у пациентов с СКВ

не изучена, SLICC-ИПИ представляется многообещающим клиническим и исследовательским инструментом для выявления лиц, нуждающихся на ранней стадии заболевания в более тщательном мониторинге и индивидуальной стратегии назначения терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359.
2. Urowitz MB, Gladman DD, Tom B, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2152-8. doi: 10.3899/jrheum.080214. Epub 2008 Sep 15.
3. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
4. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):608-16. doi: 10.1002/acr.22173.
5. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Apr;18(4):21. doi: 10.1007/s11926-016-0571-2.
6. Rahman P, Gladman D, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(2):93-6. doi: 10.1191/096120301670679959.
7. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051.
8. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008 Sep 30;8:24. doi: 10.1186/1471-2318-8-24.
9. Mitnitski A, Rockwood K. Aging as a process of deficit accumulation: Its utility and origin. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:85-98. doi: 10.1159/000364933. Epub 2014 Oct 13.
10. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS*. 2015 Aug 24;29(13):1633-41. doi: 10.1097/QAD.0000000000000753.
11. Rockwood MR, MacDonald E, Sutton E, et al; Canadian Scleroderma Research Group. Frailty index to measure health status in people with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):698-705. doi: 10.3899/jrheum.130182. Epub 2014 Mar 1.
12. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018 Mar 1;47(2):193-200. doi: 10.1093/ageing/afx162.
13. Legge A, Kirkland S, Rockwood K, et al. Construction of a frailty index as a novel health measure in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2020 Jan;47(1):72-81. doi: 10.3899/jrheum.181338.
14. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
15. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
16. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):265-73. doi: 10.1002/art.22305.
17. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
18. 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.
19. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
20. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27(1):17-26. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.008.
21. Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Dec;53(12):2184-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00506.x.
22. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Sep;61(9):1537-51. doi: 10.1111/jgs.12420. Epub 2013 Aug 26.
23. Legge A, Kirkland S, Rockwood K, et al. Prediction of hospitalizations in systemic lupus erythematosus using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index (SLICC-FI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Nov 5. doi: 10.1002/acr.24504. Online ahead of print.
24. Legge A, Kirkland S, Rockwood K, et al. Prediction of Damage Accrual in Systemic Lupus Erythematosus Using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):658-666. doi: 10.1002/art.41144. Epub 2020 Feb 12.
25. Legge A, Kirkland S, Rockwood K, et al. Evaluating the properties of a frailty index and its association with mortality risk among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Aug;71(8):1297-1307. doi: 10.1002/art.40859. Epub 2019 May 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.02.2021/22.04.2021/27.04.2021

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.

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>
Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>
Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Исаева Б.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>
Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом

Зимницкая О.В., Петрова М.М., Шестерня П.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

В статье обсуждаются вопросы безопасности применения биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутон®) в лечении остеоартрита (ОА). Проанализированы результаты оригинальных исследований, посвященных этой проблеме, которые были опубликованы в 2001–2021 гг. в базах данных eLIBRARY, PubMed и Web of Science. Отбор исследований проведен по следующим критериям: диагноз ОА или неспецифической боли в спине; длительность наблюдения ≥ 1 мес; внутримышечный или внутрисуставной путь введения БКММР; ≥ 30 участников исследования; наличие информации о нежелательных явлениях.

Накопленные данные подтверждают безопасность применения БКММР, в том числе у пациентов с высокой коморбидностью. Препарат не оказывает значимого влияния на сувороточный уровень гликемии, электролитов и показатели белкового обмена. Полученные результаты свидетельствуют о возможности широкого применения этого лекарственного средства в терапии ОА периферических суставов и позвоночника у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: биоактивный концентрат мелких морских рыб; остеоартрит; коморбидность; безопасность; неспецифическая боль в спине.

Контакты: Зимницкая Ольга Викторовна; zvezda_5786@mail.ru

Для ссылки: Зимницкая ОВ, Петрова ММ, Шестерня ПА. Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2021;15(3):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-103-110

Analysis of safety of bioactive concentrate of small sea fish therapy in comorbid patients with osteoarthritis

Zimnitskaya O.V., Petrova M.M., Shesternya P.A.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk
1, Partizana Zheleznyaka St, Krasnoyarsk 660022, Russia

The article discusses the safety issues of a bioactive concentrate of small sea fish (BCSSF, Alflutop®) in the treatment of osteoarthritis (OA). The data of original studies, which were published during 2001–2021 years, from eLIBRARY, PubMed and Web of Science databases were analyzed. The selection of studies was carried out according to the following criteria: diagnosis of OA or nonspecific back pain; follow-up duration ≥ 1 month; intramuscular or intra-articular route of BCSSF administration; ≥ 30 study participants; availability of information about adverse events.

The accumulated data confirm the safety of BCSSF, including in patients with high comorbidity. The drug has no significant effect on serum levels of glycemia, electrolytes and protein metabolism. These results indicate the possibility of widespread use of this drug in the treatment of OA of peripheral joints and spine in patients with comorbid diseases.

Key words: bioactive concentrate of small sea fish; osteoarthritis; comorbidity; safety; nonspecific back pain.

Contact: Olga Viktorovna Zimnitskaya; zvezda_5786@mail.ru

For reference: Zimnitskaya OV, Petrova MM, Shesternya PA. Analysis of safety of bioactive concentrate of small sea fish therapy in comorbid patients with osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-103-110

Остеоартрит (ОА) — многофакторное прогрессирующее заболевание суставов, в основе которого лежит нарушение равновесия между процессами синтеза и разрушения хрящевой ткани, что вызывает деструкцию гиалинового хряща, структурную перестройку субхондральной кости, суставных сумок и околосуставных мышц. Накопление новых данных привело к изменению взглядов на патогенез ОА — в настоящее время ключевым звеном в развитии ОА признаются кле-

точный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, возникающие при макро- и/или микроповреждениях, которые запускают дезадаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы [1].

Медико-социальное значение ОА обусловлено не только его высокой и неуклонно нарастающей распространенностью [2], ухудшением качества жизни, развитием стойкой утраты трудоспособности и необходимостью эндопротези-

рования суставов [3], но и повышением смертности, прежде всего в результате сердечно-сосудистых катастроф [4, 5]. В связи с этим важной проблемой является высокая коморбидность больных ОА, у которых может наблюдаться 2 заболевания и более, генетически и патогенетически связанных между собой [6]. В крупных исследованиях было продемонстрировано частое сочетание ОА с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническими заболеваниями легких и почек [7]. В работе И.Ю. Торшина и соавт. [8] показано, что пациенты с ОА имели значимо большее число коморбидных состояний ($10,5 \pm 4,1$) по сравнению с контрольной группой ($1,8 \pm 0,89$; $p < 0,0001$), при этом у 76% больных ОА отмечалось более 5 диагнозов. Установлено ядро коморбидности при ОА, включающее нозологию с определенным воспалительным компонентом в патогенезе: хроническая ишемия мозга, СД, тромбоз, атеросклероз, желчнокаменная болезнь.

Купирование воспаления — основная задача лечения ОА начиная с первых симптомов заболевания. Данное положение не вызывает сомнений и рассматривается как опорное в текущих клинических рекомендациях [9]. Однако использование с этой целью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сопряжено с возможным развитием нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Кроме того, широкое применение НПВП у таких пациентов ограничивается необходимостью длительного контроля боли и высокой коморбидностью при ОА [10]. Современные принципы терапии НПВП при ОА основываются на выборе наиболее безопасных препаратов, персонализированной оценке риска, назначении минимально эффективных доз и локальных форм в сочетании с нефармакологическими методами терапии [11].

С целью сдерживания прогрессирования ОА и улучшения клинического состояния применяются симптоматические средства замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). В обновленных рекомендациях Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) подчеркивается необходимость максимально раннего назначения SYSADOA в качестве первого шага терапии [9]. Вместе с тем разнообразие фенотипов ОА и коморбидных состояний затрудняет стандартизацию терапевтических подходов при этом заболевании. В частности, оспаривается целесообразность использования SYSADOA при эрозивном ОА кистей, поражении плечевого и голеностопного суставов [12].

К группе SYSADOA относятся разные по составу и механизму действия препараты: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), гиалуроновая кислота (ГНК), неомыляемые соединения сои и авокадо, диасереин. Непрерывно растущая потребность в эффективных средствах для лечения ОА приводит к появлению все новых препаратов этой группы с иными действующим веществом и технологией производства.

В России в течение четверти века в лечении ОА широко используется оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР,

Алфлутоп®), также относящийся к SYSADOA. Его активная субстанция состоит из сульфатированных гликозаминогликанов, аналогичных соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюконовая кислота), низкомолекулярных пептидов, аминокислот и микроэлементов.

Воздействие БКММР на многокомпонентные биологические процессы проявляется в снижении активности ферментов, разрушающих матрикс хряща (агреканазы и гиалуронидазы), уменьшении высвобождения провоспалительных цитокинов, снижении окислительного стресса и ингибировании апоптоза, уменьшении внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), повышении синтеза основного регулятора транскрипции SOX-9, ответственного за предотвращение дегенерации внеклеточного матрикса, активации дифференцировки хондроцитов [13]. Основными терапевтическими эффектами БКММР являются: 1) хондропротективный, сопровождающийся нормализацией метаболизма хондроцитов, стимуляцией синтеза эндогенных протеогликанов, входящих в состав межклеточного матрикса суставного хряща и синовиальной жидкости; 2) угнетение активности гиалуронидазы и нормализация биосинтеза ГНК; 3) противовоспалительный; 4) анальгетический; 5) антиоксидантный [7, 14, 15].

В настоящем обзоре оценена возможность применения БКММР у больных ОА с коморбидными заболеваниями. Проанализированы оригинальные работы, опубликованные в 2001–2021 гг. в базах данных eLIBRARY, PubMed и Web of Science. Было отобрано 16 исследований, соответствовавших следующим критериям: терапия ОА или неспецифической боли в спине с использованием БКММР; длительность наблюдения ≥ 1 мес; внутримышечный (в/м) или внутрисуставной (в/с) путь введения; ≥ 30 участников исследования; информация о НЯ. Наиболее значимым ограничением в достижении поставленной цели являлось отсутствие в опубликованных работах описания коморбидной патологии в исследуемой популяции больных.

Наиболее полный анализ накопленных сведений о безопасности и эффективности БКММР проведен в статье А.Е. Каратеева [15], в которой систематизированы результаты 37 клинических исследований. Исходя из этого, в нашей работе был сделан акцент на исследованиях, касающихся оценки безопасности препарата у пациентов с определенной структурой коморбидности.

Оригинальные исследования, включенные в настоящий анализ, были сгруппированы по нозологическому принципу: исследования, посвященные изучению БКММР при ОА (табл. 1) и при неспецифической боли в спине (табл. 2). В большинстве опубликованных работ отсутствуют данные о коморбидной патологии, причем в некоторых из них ее наличие являлось критерием исключения. В то же время в подавляющее число исследований включены лица старшего возраста, для которых характерны различные сопутствующие заболевания. При описании достигнутого эффекта в лечении спортивной травмы отсутствие информации о коморбидных состояниях может объясняться тем, что спортсмены — молодые здоровые люди, у которых нет такой патологии.

Наибольшую ценность для нашего анализа представляли работы с длительным периодом наблюдения. Так, в исследованиях Л.И. Алексеевой и соавт. [16, 17] в течение 2 лет

Таблица 1. Клинические исследования БКММР у пациентов с ОА
Table 1. Clinical studies of BCSSF in patients with OA

Авторы	Описание исследования	Число пациентов, режим введения и длительность наблюдения	Возраст пациентов	Коморбидная патология	НЯ
Л.К. Пепехонова и соавт., 2016 [14]	Открытое, неконтролируемое	Пациенты с ОА КС 0–II стадии по Kelgren–Lawrence (n=60). Комбинированный режим терапии БКММР: в/с 2 мл 2 раза в неделю, 5 инъекций, затем в/м 1 мл ежедневно, 20 инъекций. Период наблюдения – 2 года	18–65 (58,1±3,5) лет	Описание отсутствует	Гастралгии – у 3,3% пациентов, тошнота – у 3,3%, диарея – у 1,67%, метеоризм – у 1,67%
Л.И. Алексеева и соавт., 2013, 2014 [16, 17]	Слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	Пациенты с ОА КС II–III стадии по Kelgren–Lawrence (n=90). Группа 1 (n=45): БКММР 1 мл в/м, курсы по 20 дней с интервалом в 6 мес в течение 2 лет; группа 2 (n=45): плацебо (изотонический раствор хлорида натрия) по 1 мл в/м, курсы по 20 дней с интервалом в 6 мес. Период наблюдения – 2 года	41–75 лет: группа 1 – 62,8±7,2 года, группа 2 – 61,6±8,9 года	АГ в группе 1 – у 55,5% пациентов, в группе 2 – у 60%	По 1 эпизоду ТГВ и ХВН, отмена препарата в обоих случаях
Г.В. Лукина и соавт., 2004 [18]	Открытое, неконтролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС, ТБС и узелковой формой ОА I–III стадии по Kelgren–Lawrence (n=45). Группа 1 (n=15): БКММР в/м 1 мл ежедневно в течение 21 дня; группа 2 (n=15): БКММР в/с по 2 мл 2 раза в неделю с интервалом в 3–4 дня в течение 6 дней, затем в/м 1 мл 20 дней; группа 3 (n=15): комбинированное в/с и в/м введение БКММР. Период наблюдения – 1 год	60,3±10 лет	Описание отсутствует	Боль после в/с введения в 5 случаях (отмена препарата в 2), дерматит в месте в/м инъекции в 1 случае (отмена препарата)
В.А. Федоров и Н.В. Ерахторина, 2009 [19]	Открытое неконтролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС II–III стадии по Kelgren–Lawrence (n=106). БКММР по 1 мл в/м 20 дней. Эффект лечения оценивался через 12 и 84 дня. Период наблюдения – 84 дня	47–65 лет	Описание отсутствует	Не зарегистрировано
М.С. Светлова, 2014, 2017 [20, 21]	Открытое контролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС 0–II стадии по Kelgren–Lawrence (n=204). Группа 1 (n=64): БКММР в/с по 2 мл с интервалом в 2–3 дня, 5 инъекций в сочетании с в/м введением по 1 мл ежедневно, 20 инъекций; курсы БКММР повторяли с интервалом в 6 мес на протяжении 5 лет, при усилении боли разрешался прием диклофенака 100 мг/сут. Группа 2 (n=140): диклофенак 100 мг/сут в сочетании с физиотерапией (магнито- и лазеротерапия). После достижения положительного эффекта пациенты принимали диклофенак 100 мг/сут при усилении боли. Период наблюдения – 5 лет	Группа 1 – 47,4±11,6 года; группа 2 – 46,7±10,4 года	Тяжелая сопутствующая патология была критерием исключения	Не зарегистрировано

Авторы	Описание исследования	Число пациентов, режим введения и длительность наблюдения	Возраст пациентов	Коморбидная патология	НЯ
Л.И. Алексеева и соавт., 2019 [22], Е.П. Шаралова и соавт. 2020 [7]	Открытое рандомизированное	Пациенты с ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=130). Группа альтернирующей терапии (n=65): БКММР по 2 мл в/м через день, 10 инъекций; группа стандартной терапии (n=65): БКММР в/м по 1 мл ежедневно, 20 инъекций. Период наблюдения – 3,5 мес. Эффективность терапии оценивалась через 3,5 мес, безопасность – через 2 мес	Группа альтернирующей терапии – 42–74 года (60,2±8,2); группа стандартной терапии – 41–73 года (59,0±8,2)	Группа альтернирующей терапии: АГ – 70,8% случаев, ДПП – 50,8%, СД 2-го типа – 6,2%; группа стандартной терапии: АГ – 67,7% случаев, ДПП – 60,0% СД 2-го типа – 4,6%	Серьезные НЯ не зарегистрированы. Группа альтернирующей терапии: 19 (29,2%) НЯ, из них 18 легкой и 1 умеренной степени (ОРВИ, цистит, артралгии, отек сустава, боль в позвоночнике, повышение АД, клинически незначимое повышение уровня АЛТ). Группа стандартной терапии: 10 (15,4%) НЯ, из них – 8 легкой и 2 – умеренной степени (головная боль и АГ)
Е.А. Войшева и соавт., 2019 [23]	Открытое контролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=45). Группа 1 (n=15): БКММР в/м по 2,0 мл через день, 10 инъекций; группа 2: сочетание в/с введения БКММР по 2 мл через день, 5 инъекций с последующим в/м введением БКММР по 1 мл через день, 10 инъекций; группа 3: мильгамма по 2 мл в/м через день, 10 инъекций	55,62±3,01 года	Описание отсутствует	Не зарегистрировано
К.А. Бердугин и соавт., 2020 [24]	Открытое проспективное неконтролируемое рандомизированное	Пациенты с ОА КС II стадии по Kellgren–Lawrence (n=76). Группа 1: БКММР в/м по 1 мл ежедневно, 20 инъекций и 1% раствор ГнК в/с по 2 мл по 1 инъекции в неделю (всего 3 инъекции); группа 2: ГнК в/с по 2 мл 1 инъекция в неделю (всего 3 инъекции). Период наблюдения – 6 мес	Группа 1 – 47±6,04 года, группа 2 – 51,2±8,5 года	Критерии исключения: ИМ, ХСН, неконтролируемая АГ, ОНМК, заболевания периферических артерий	Не зарегистрировано
Е.В. Аршин и соавт., 2019 [25]	Открытое контролируемое	Основная группа (пациенты с высоким риском развития ОА КС; n=361) разделена на две подгруппы: подгруппа 1 (n=171) – комбинация ХС + ГС 1 г/сут и БКММР в/м по 1 мл 20 дней, 4 курса с интервалом в 6 мес; подгруппа 2 (n=190) – НПВП «по требованию». Контрольная группа (n=31): пациенты без высокого риска ОА КС. Период наблюдения – 2 года	Подгруппа 1 – 50,75±9,64 года; подгруппа 2 – 53,49±9,13 года; контрольная группа – 49,48±7,16 года	Описание отсутствует	Не зарегистрировано

Примечание. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ТБС – газобедренные суставы; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Клинические исследования БКММР у пациентов с неспецифической болью в спине
Table 2. Clinical studies of BCSSF in patients with nonspecific back pain

Авторы	Описание исследования	Число пациентов, режим введения и длительность наблюдения	Возраст пациентов	Коморбидная патология	НЯ
В.Н. Холырев и Л.Г. Голикова, 2005 [26]	Открытое контролируемое исследование	Два курса в течение года: БКММР 1,0 мл в/м, 30 мл на курс и НПВП «по требованию» (n=14) в сравнении с НПВП «по требованию» (n=18). Период наблюдения — 1 год	51,0 ± 2,43 года	Критерии исключения: СД, заболевания почек	Не зарегистрировано
С.А. Живодутов и соавт., 2020 [27]	Открытое контролируемое рандомизированное	БКММР 1 мл в/м 20 дней и НПВП (n=50) в сравнении с НПВП (n=50). Период наблюдения — 3 мес	30–60 лет	Критерии исключения: ЗСН (≥ 3 степени), ИБС, сосудистые катастрофы в анамнезе (ИМ, ОНМК), неконтролируемая АГ, декомпенсированный СД, терапия антикоагулянтами, прием АСК или клопидогрела, острые заболевания печени или тяжелый цирроз печени (класс С по Чайлд-Пью)	1 случай зуда в месте инъекции, длительностью 15 мин, разрешившийся самостоятельно
Е.Ю. Радоуцкая и соавт., 2019 [28]	Ретроспективный анализ историй болезни (2013–2017 гг.)	Сравнение двух способов введения БКММР: в/м (n=56) и п/в (n=31)	43–70 лет	Описание отсутствует	Не зарегистрировано
О.С. Левин и соавт., 2004 [29]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	Сравнение двух способов введения БКММР: в/м (n=32) и п/в (n=23), каждый способ сравнивался с плацебо. Период наблюдения — 3 мес после окончания лечения	20–65 лет; в/м введение — 42,4 ± 5,0 лет, п/в — 43,5 ± 4,8 года	Описание отсутствует	БКММР — 16%, плацебо — 17% случаев. Чаще всего наблюдалась болезненность в месте инъекции: БКММР — у 4 пациентов при п/в и у 2 — при в/м введении, плацебо — у 2 пациентов при п/в и у 1 при в/м введении; головная боль: БКММР — у 3, плацебо — у 1; головокружение: БКММР — у 2, плацебо — у 1; общее недомогание: по 1 случаю в двух основных группах. Частота НЯ при введении БКММР и плацебо не различалась

Примечание. ЗСН — застойная сердечная недостаточность; АСК — ацетилсалициловая кислота; п/в — паравerteбральное введение.

наблюдали большую когорту пациентов с гонартрозом ($n=90$), половина из которых получала Алфлутоп®, а вторая половина — плацебо. Была продемонстрирована высокая безопасность препарата, в том числе в отношении ССС. Например, 55,5% лиц в исследуемой группе и 60% в группе контроля имели АГ, при этом не выявлено ни одного случая декомпенсации АГ за весь период наблюдения. В целом наличие большого числа коморбидных заболеваний у пациентов с ОА заставляет задуматься о персонализации проводимой терапии [8].

В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности Алфлутопа® у пациентов с ОА коленных суставов (КС) использовались два режима терапии: альтернирующий (2 мл в/м через день в течение 20 дней) и стандартный (1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней) [7, 22]. Анализ данных показал высокую безопасность терапии у пациентов с коморбидными состояниями, независимо от ее режима.

Наиболее часто у пациентов встречались: сердечно-сосудистые заболевания (АГ), нарушения обмена веществ и питания (дислипидемия — ДЛП, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ожирение, сахарный диабет — СД — 2-го типа), желудочно-кишечные заболевания (хронический гастрит, хронический панкреатит), эндокринные расстройства (аутоиммунный тиреозит, зоб, гипотиреоз, объемное образование щитовидной железы), заболевания скелетно-мышечной и соединительной тканей (остеохондроз). Частота коморбидной патологии в двух группах не различалась ($p<0,05$). Стратификация пациентов на группы проводилась в зависимости от наличия АГ, ДЛП, СД 2-го типа. Лабораторные показатели (гемограмма, электролиты, биохимический анализ, коагулограмма) и данные электрокардиографии оценивали в динамике. Были выявлены клинически незначимые изменения уровня общего белка, ионов натрия и калия, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, а также глюкозы как у лиц с СД, так и в общей когорте. Не зарегистрировано клинически значимых отклонений функции почек (мочевина, креатинин, общий анализ мочи). Не выявлено также серьезных НЯ, а клинически незначимые НЯ слабой и средней степени выраженности разрешались самостоятельно и не требовали отмены препарата. Таким образом, при динамическом наблюдении не установлено клинически значимых изменений функциональных показателей внутренних органов, включая данные лабораторных и инструментальных обследований.

В другом проспективном исследовании на фоне лечения БКММР ОА КС в течение 2 лет отмечены единичные НЯ со стороны ЖКТ: гастралгия и тошнота — у 2 пациентов, диарея и метеоризм — у 1. НЯ были легкими и устранялись симптоматическими лекарственными средствами [14].

Крайне важным аспектом использования БКММР являются не только уменьшение боли, улучшение функции сустава, повышение качества жизни, но и, как следствие, снижение потребности в НПВП. В работах М.С. Светловой [20, 21] при 5-летнем наблюдении ($n=240$) доказана возможность уменьшения потребности в НПВП при лечении Алфлутопом® больных ОА, вынужденных регулярно использовать препараты этой группы из-за интенсивного болевого синдрома.

Интересные результаты получены в экспериментальном исследовании И.А. Куксауэ и соавт. [30], изучавших гастропротективный эффект БКММР на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. Было показано, что комбинация диклофенака и БКММР вызывала значительно менее выраженные повреждения слизистой оболочки желудка, чем диклофенак. Авторы объясняют полученные результаты повышением уровня цитопротективных простагландинов слизистой оболочки желудка на фоне использования БКММР.

При планировании исследования необходимо учитывать ряд факторов, которые могут повлиять на результаты работы. Так, короткий период наблюдения для препаратов с медленным развитием эффекта или жесткие критерии отбора могут снижать частоту НЯ [20, 21, 23–26, 28]. Наиболее полную информацию в данном случае дают исследования, максимально приближенные к реальной клинической практике, в которые включали «нерафинированные» группы пациентов.

С.А. Живолупов и соавт. [27] у пациентов с болью в нижней части спины, получавших терапию БКММР, оценивали артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при каждом визите в течение 3 мес наблюдения. Не выявлено значимых различий в АД и ЧСС как в основной группе (Алфлутоп®) до и на фоне лечения, так и при сравнении с группой контроля.

В табл. 1 и 2 приведены хорошо спланированные клинические исследования, в том числе с двойным слепым дизайном [17, 29].

Таким образом, анализ результатов исследований убедительно демонстрирует высокую эффективность Алфлутопа®, прежде всего при длительном курсовом применении. НЯ были нечастыми и проявлялись болезненностью в месте инъекции, зудом и гиперемией. Большинство НЯ были легкими и не требовали специального лечения или отмены препарата.

Накопленные данные подтверждают безопасность БКММР, в том числе у пациентов с высокой коморбидностью. Препарат не влиял на уровень гликемии, электролитов и показатели белкового обмена.

Результаты представленных исследований свидетельствуют о возможности широкого применения БКММР в терапии ОА периферических суставов и позвоночника у пациентов с коморбидными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм. 2019;16(2):75–82.
[Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Ozhirenie i metabolismm*. 2019;16(2):

75–82. (In Russ.)].
2. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–9.
[Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinich-*

eskoj meditsiny. 2018;46(1):32–9. (In Russ.)].
3. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21.

- [Aleksseeva 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
4. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14.
5. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):7-17. Epub 2019 Oct 14.
6. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ и др. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения (Ассоциация врачей общей практики РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66.
- [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Clinical recommendations. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment (Association of General Practitioners of the Russian Federation). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.).]
7. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;14(1):67-73.
- [Sharapova EP, Aleksseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67-73. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
8. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):28-39.
- [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Prospects for personification of prevention and treatment of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and trace element status. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):28-39. (In Russ.).]
9. 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 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
10. Бадюкин ВВ. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(1):67-71.
- [Badokin VV. The place and value of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):67-71. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-67-72
11. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(51):1-29.
- [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(51):1-29. (In Russ.).]
12. Monfort J, Carne X, Abarca B, et al. Documento de expertos sobre el uso apropiado de los SYSADOA en situaciones clinicas controvertidas. Experts Document About an Adequate Utilization of SYSADOAs in Controversial Clinical Situations. *Reumatol Clin*. 2020 Sep 24;S1699-258X(20)30160-1. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.007. Online ahead of print.
13. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России — исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(7):6-12.
- [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Application of bioactive concentrate of small sea fish (Alflutop® preparation): 25 years in Russia—research and practical conclusions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):6-12. (In Russ.).]
14. Пешехонова ЛК, Красюков ПА, Пешехонов ДВ. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. Медицинский совет. 2016;11(1):100-4.
- [Peshekhonova LK, Krasuykov PA, Peshekhonov DV. Evaluation of the role of alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Meditsinskii sovet*. 2016;11(1):100-4. (In Russ.).]
15. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-24.
- [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-24. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
16. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8.
- [Aleksseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1 — evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.).]
17. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7.
- [Aleksseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Post 2-evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.).]
18. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Чичасова НВ и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2004;3(3):52-4.
- [Lukina GV, Sigidin YaA, Chichasova NV, et al. Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;3(3):52-4. (In Russ.).]
19. Федоров ВА, Ерахторина НВ. Опыт применения алфлутопа при лечении остеоартроза. Препараты та технологий. 2009;3(3):69-70.
- [Fedorov VA, Erakhtorina NV. Experience of using alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Preparati ta tekhnologii*. 2009;3(3):69-70. (In Russ.).]
20. Светлова МС. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). Русский медицинский журнал. 2014;7(7):504-8.
- [Svetlova MS. Long-term therapy with Alflutop: effect on the symptoms and quality

of life of patients with early-stage gonarthrosis (5-year follow-up). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):504-8. (In Russ.).

21. Светлова МС. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). Медицинский совет. 2017;(1S):108-12. [Svetlova MS. Radiological progression of osteoarthritis of the knee joints against the background of long-term treatment with Alflutop (5-year follow-up). *Meditsinskii sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.).]

22. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59

23. Войшева ЕА, Войшев ЛС, Семагина ОВ и др. Особенности внутрисуставного и внутримышечного применения препарата Алфлутоп у пациентов с гонартрозом. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2019;(2):109-13. [Voishcheva EA, Voishchev LS, Semagina OV, et al. Features of intra-articular and intra-

muscular use of Alflutop in patients with gonarthrosis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2019;(2):109-13. (In Russ.).]

24. Бердюгин КА, Кадынцев ИВ, Бердюгина ОВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2020;14(3):63-70. [Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):63-70. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2020-3-63-70

25. Аршин ЕВ, Горшков ДА, Радощекин МА и др. Доклинические проявления гонартроза: обоснование ранней хондропротективной терапии. Терапия. 2019;(8):90-5. [Arshin EV, Gorshkov DA, Radoshchekin MA, et al. Preclinical manifestations of gonarthrosis: justification of early chondroprotective therapy. *Terapiya*. 2019;(8):90-5. (In Russ.).]

26. Ходырев ВН, Голикова ЛГ. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-ти месячное исследование). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):33-6. [Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in spinal osteochondrosis (12-month study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(2):33-6. (In Russ.).]

27. Живолупов СА, Данилов АБ, Баранцевич ЕР и др. Эффективность и безопас-

ность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. [Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of Alflutop in the treatment of lower back pain. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.).]

28. Радоуцкая ЕЮ, Новикова ИИ, Ерофеев ЮВ. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;(6-1):112-7. [Radoutskaia EYu, Novikova II, Erofeev YuV. Experience of using Alflutop in the treatment of professional vertebrogenic pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;(6-1):112-7. (In Russ.).]

29. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-4. [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumbosialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-4. (In Russ.).]

30. Куксгауз ИА, Шекунова ЕВ, Кашкин ВА и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5):15-21. [Kuksgauz IA, Shekunova EV, Kashkin VA, et al. Study of the gastroprotective effect of Alflutop on a model of diclofenac-induced gastropathy in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;165(5):15-21. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.04.2021/20.05.2021/24.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». 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.

The paper has been sponsored by Biotechnos. 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.

Зимницкая О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7027-0458>

Петрова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

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

Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция)*

Ли́ла А.М.^{1,2}, Ткачева О.Н.³, Яхно Н.Н.⁴, Наумов А.В.³, Алексеева Л.И.^{1,2}, Котовская Ю.В.³, Путилина М.В.³, Кукушкин М.Л.⁵, Кочиш А.Ю.⁶, Таскина Е.А.¹, Абузарова Г.Р.⁷

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

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

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8; ⁶Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

⁷Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенная патология опорно-двигательного аппарата, являющаяся серьезной медико-социальной проблемой. Особое значение ОА приобретает у лиц пожилого и старческого возраста из-за высокой частоты коморбидной патологии. Купирование болевого синдрома является приоритетным при формировании индивидуальных терапевтических программ для пациентов с ОА, начиная с момента их первичного обращения за медицинской помощью. Вместе с тем из-за неоднозначности существующих клинических рекомендаций большинство экспертов отмечают ряд сложностей при назначении лечения больным ОА.

В статье представлена согласованная позиция экспертов, касающаяся комплексного подхода к выбору терапии у пациентов с ОА при первичном обращении к врачу. Рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день клинические рекомендации по ведению пациентов с ОА, наиболее часто возникающие проблемы при курации больных ОА в реальной клинической практике, цели лечебных стратегий при ОА с учетом факторов риска его прогрессирования, алгоритм лечения боли у пациентов с ОА при первичном обращении и профилактики обострений ОА с использованием базисных структурно-модифицирующих препаратов, рекомендации по выбору нестероидных противовоспалительных препаратов.

По мнению экспертов, рациональный подход к терапии ОА основан на комбинированном использовании немедикаментозных и фармакологических методов при постоянном мониторинге режимов терапии и побочных эффектов. Данные рекомендации можно рассматривать как болезнь-модифицирующие стратегии, позволяющие во многих случаях улучшить функциональный статус и добиться длительной ремиссии у пациентов с ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; боль; лечебные стратегии; комплексный подход; рекомендации экспертов.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Ткачева ОН, Яхно НН. и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция). Современная ревматология. 2021;15(3):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116

Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution)

Lila A.M.^{1,2}, Tkacheva O.N.³, Yakhno N.N.⁴, Naumov A.V.³, Alekseeva L.I.^{1,2}, Kotovskaya Yu.V.³, Putilina M.V.³, Kukushkin M.L.⁵, Kochish A.Yu.⁶, Taskina E.A.¹, Abuzarova G.R.⁷

*При поддержке Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского межрегионального общества по изучению боли.

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow; ⁵The Institute of general pathology and pathophysiology, Moscow; ⁶Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden Russian Ministry of Health, St. Petersburg; ⁷P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — affiliated branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²22/1, Barrikadnaya Str., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³1, Ostrovitianov Str., Moscow 117997, Russia; ⁴8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

⁵8, Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia; ⁶8, Akademika Baykova Str., St. Petersburg 195427, Russia;

⁷3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common pathology of the musculoskeletal system and is a serious medical and social problem. OA is of particular importance in elderly and senile people due to the high frequency of comorbid pathology. Pain relief is a priority in the formation of individual therapeutic programs for patients with OA, starting from their first request for medical assistance. At the same time, due to the ambiguity of existing clinical recommendations, most experts note a number of difficulties in prescribing treatment for patients with OA.

The article presents a consensus position of experts regarding a complex approach to the choice of therapy in patients with OA at the initial visit to the doctor. The article discusses: current clinical guidelines for the management of patients with OA; most common problems in the management of patients with OA in real clinical practice; goals of treatment strategies for OA taking into account the risk factors for its progression; an algorithm of pain relief during initial treatment in patients with OA; prevention of OA exacerbations with the use of basic structure-modifying drugs; recommendations for the choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

According to experts, a rational approach to the treatment of OA is based on the combined use of non-drug and pharmacological methods with constant monitoring of therapy regimens and side effects. These recommendations can be considered disease-modifying strategies that in many cases allow improving functional status and achieving long-term remission in patients with OA.

Key words: osteoarthritis; pain; treatment strategies; complex approach; expert recommendations.

Contact: Alexander Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116

Актуальность проблемы

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы [1]. ОА — самая частая патология опорно-двигательного аппарата, являющаяся серьезной медико-социальной проблемой. С 1990 по 2019 г. число заболевших ОА во всем мире выросло на 48%, а в 2019 г. ОА занимал 15-е место в структуре нозологий по оценке лет, прожитых с инвалидностью [2].

Особое значение ОА приобретает у лиц пожилого и старческого возраста. Это связано как с частотой обращения за медицинской помощью, так и с увеличением риска развития старческой астении и повышенной летальности [3, 4].

Показано, что болевой синдром является независимым фактором риска прогрессирования ОА [5, 6]. У пациентов с симптоматическим (болевым) ОА коленных суставов почти в 2,5 раза возрастает риск рентгенологического прогрессирования, что подтверждает необходимость разработки мероприятий, направленных на купирование и профилактику обострения боли.

Противоболевое лечение является приоритетным при формировании индивидуальных терапевтических программ для пациентов с ОА, начиная с момента их первичного обращения за медицинской помощью.

Документы, регламентирующие ведение пациентов с ОА

К настоящему времени опубликован ряд клинических рекомендаций и алгоритмов ведения больных ОА, разработанных различными профессиональными ассоциациями. Наиболее обсуждаемыми являются документы Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) и Европейской антиревматической лиги (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) [7–9]. В Российской Федерации лечение ОА как самой частой причины боли в суставах нашло отражение в клинических рекомендациях «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» [10], одобренных Научно-практическим советом Минздрава России в 2020 г. Более того, с 2013 г. практикующие врачи ориентируются на клинические рекомендации «Остеоартроз» Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» [11]. В 2016 г. Российским научным медицинским обществом терапевтов также были представлены клинические рекомендации «Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации)» [12].

Проблемы ведения пациентов с ОА в клинической практике

Большинство экспертов отмечают ряд сложностей в рутинной клинической практике при назначении лечения больным ОА, что связано с неоднозначностью существующих клинических рекомендаций и различной степенью приверженности специалистов их реализации. В первую очередь, это касается редкого назначения абсолютно необходимых немедикаментозных методов и низкой комплаентности пациентов в отношении выполнения упражнений лечебной физкультуры и использования ортопедических приспособлений. Также при назначении комплексной терапии далеко не всегда учитываются индивидуальные нарушения биомеханики (например, плоскостопие, варусные/вальгусные деформации и т. д.), практически не используются психотерапевтические методики для модификации негативных копинг-стратегий пациентов.

Наиболее значимым является неправильное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП (неоправданно длительные курсы, отсутствие мониторинга почечных функций). Нередко наблюдается избыточное применение инвазивных вмешательств (внутрисуставных инъекций и периартикулярного введения глюкокортикоидов, ГК) в ущерб назначению симптоматических средств замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые используются не у всех пациентов или короткими курсами.

Редко проводится активное обследование больных для выявления признаков невропатической боли.

Особого внимания требует планирование терапии ОА у пациентов пожилого и старческого возраста. Известно, что такие синдромы, как старческая астения, саркопения, мальнутриция, падения, нарушение походки и мобильности и др., могут существенно ухудшать прогноз при ОА.

Цели лечебных стратегий при ОА

Независимо от локализации и степени тяжести ОА, основными целями лечения при первичном обращении являются купирование болевого синдрома, замедление прогрессирования и профилактика рецидивов заболевания.

Болевой синдром при ОА приводит не только к ухудшению качества жизни, но и к ряду серьезных медико-социальных последствий: рентгенологическому прогрессированию [13], дестабилизации соматических (коморбидных) заболеваний из-за активации автономной симпатической системы, увеличению риска смертности вследствие сопутствующей сердечно-сосудистой, онкологической и респираторной патологии и др. [4, 14, 15].

Следует отметить, что в новейшей дефиниции боли Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP, 2020) указано на необходимость диагностики *ноцицептивной боли и болевых синдромов, возникающих в результате других причин* [16], а боль охарактеризована как *биопсихосоциальная парадигма*. Это означает, что для адекватного купирования болевого синдрома необходимо использование ряда интервенций, направленных как на лечение самого заболевания, так и на выявление и устранение социальных и психологических проблем пациента.

Диагностика болевого синдрома и других факторов риска прогрессирования ОА

Традиционные методы оценки боли предусматривают определение локализации, интенсивности, частоты и длительности обострений с внесением установленной информации в первичную документацию и в итоговое заключение и рекомендации.

Полноценная диагностика предусматривает активное выявление невропатической боли с использованием опросников DN-4, PAIN-DETECT, опросника для оценки центральной сенситизации (Central sensitization inventory) [17]. Также проводится выявление депрессивных расстройств с помощью госпитальной шкалы оценки депрессии, краткого опросника депрессии в гериатрии. Кроме того, важно оценить влияние боли на функциональный, физический статус и повседневную активность пациента. Отдельно стоит проанализировать социальную активность больного, определить основные проблемы и оценить ресурсы посторонней помощи для лечения болевого синдрома.

Важное значение имеет полноценное обследование суставов, в частности проведение УЗИ для идентификации синовита, так как его наличие может существенно изменить тактику лечения.

Если при использовании опросника «Возраст не помеха» результат составляет >3 балла, следует рекомендовать консультацию гериатра [18].

Отдельно оценивается потребность в консультации травматолога-ортопеда, которая показана больным ОА с неэффективностью двух курсов консервативного лечения, а также с признаками поздних стадий (III или IV по Kellgren—Lawrence) хотя бы в одном из пораженных суставов.

Необходимо также определить наличие у пациента коморбидных состояний и степень компенсации основных жизненных функций.

Алгоритм лечения боли у пациентов с ОА при первичном обращении к врачу

1. Информировать пациента, а также членов его семьи, опекунов о доброкачественности болевого синдрома, сути патологических изменений в структурах сустава и существующих методах коррекции. Обсудить с пациентом возможные нежелательные эффекты медикаментозной терапии, необходимость использования нефармакологических методов и обозначить общие цели лечения.
2. В соответствии с накопленными доказательствами [19, 20], подтвержденными сетевыми метаанализами, а также позицией клинических экспертов ESCO [21] рекомендовать прием SYSADOA: хондроитина сульфата и/или глюкозамина либо их комбинаций, в том числе с адъювантными синергическими средствами (метилсульфонилметан, гиалуроновая кислота) или других препаратов этой группы.
3. Рассмотреть необходимость назначения местных форм НПВП (кремы, гели, мази, пластыри и др.).
4. При наличии синовита оценить целесообразность внутрисуставного введения ГК.
5. При выявлении признаков невропатической боли рассмотреть возможность использования габапентиноидов, высоких доз витаминов группы В или направить пациента на консультацию к неврологу.

6. При наличии негативных копинг-стратегий рекомендовать консультацию психотерапевта и специалиста, владеющего навыками когнитивно-поведенческой терапии.
7. Провести коррекцию выявленных нарушений биомеханики суставов (рекомендованы стельки с супинаторами, шины для исправления деформаций пальцев стопы, разгрузочные ортезы, брейсы и др.). При наличии показаний пациенты могут использовать вспомогательные средства для передвижения (трости, ходунки). Игнорирование коррекции биомеханических нарушений в индивидуальном плане лечения нередко ведет к существенному снижению эффективности терапии.
8. При выявлении проблем социального характера направить пациента на консультацию к специалисту социальной помощи и сообщить о нем в специализированные службы социальной поддержки.
9. Всех пациентов следует направлять на консультацию к реабилитологу для оценки реабилитационного потенциала и разработки индивидуальной программы физической активности (не менее 150 мин в неделю).

Нестероидные противовоспалительные препараты

Несомненно, применение НПВП при ОА является высокоэффективным методом лечения боли, имеющим обширную доказательную базу. При выборе НПВП следует руководствоваться клиническими рекомендациями «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» [22].

Согласно клиническому алгоритму ESCEO (2019), НПВП назначают в случае неэффективности хондроитина сульфата и/или глюкозамина в комплексе с местными формами НПВП, т. е. в качестве второго этапа терапии. Однако в реальной клинической практике данная рекомендация не всегда выполнима. В частности, пациенты с интенсивным болевым синдромом (>70 мм по визуальной аналоговой шкале), наличием синовита, выраженными нарушениями функции суставов требуют незамедлительного и активного противоболевого лечения, что зачастую невозможно без использования НПВП. При этом выбор конкретного НПВП должен проводиться с учетом его безопасности, а также анальгетического и противовоспалительного потенциала.

Примером НПВП, обладающего оптимальным терапевтическим профилем, является лорноксикам — один из препаратов выбора для лечения ОА. Наличие инъекционной формы для внутривенного и внутримышечного введения, а также таблетированной формы «рапид» позволяет быстро купировать болевой синдром и существенно повысить двигательную активность пациента. Лорноксикам обладает благоприятным профилем безопасности, поскольку представляет собой сбалансированный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 с относительно коротким периодом полувыведения, что снижает риск его аккумуляции. Высокая анальгетическая и противовоспалительная активность лорноксикама позволяет использовать его при слабой и умеренной боли [23–25].

При назначении НПВП следует учитывать факторы риска возникновения нежелательных явлений (НЯ):

1. При *низком риске* развития НПВП-гастропатии и НЯ

со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут применяться любые НПВП.

2. При *умеренном риске* развития НПВП-гастропатии и НЯ со стороны ЖКТ предпочтение отдают неселективным НПВП (например, лорноксикаму) в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или ингибиторам ЦОГ2 (например, эторикоксибу).
3. При *высоком риске* развития НПВП-гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений применение НПВП ограничено (возможно назначение ингибиторов ЦОГ2, например эторикоксиба в сочетании с ИПП).
4. При *высоком и очень высоком кардиоваскулярном риске* вопрос о назначении НПВП решается исключительно индивидуально, используются короткие курсы с тщательным наблюдением за пациентом. Предпочтение отдают неселективным ингибиторам ЦОГ с высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом [24]. Следует учитывать *нефротоксические эффекты* НПВП. Так, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 50 мл/мин существенно повышается риск прогрессирования хронической болезни почек, а при СКФ ≤ 30 мл/мин использовать НПВП не рекомендуется. Нужно также принимать во внимание фармакокинетические особенности выведения НПВП.

Профилактика обострений болевого синдрома и нарушений функции сустава. Базисная терапия ОА

Профилактика обострений суставного синдрома у пациентов с ОА осуществляется с разработкой пациент-ориентированного индивидуального плана в зависимости от установленного фенотипа заболевания. Представленные выше данные позволяют сформулировать *основополагающие принципы базисной терапии ОА*, направленной на профилактику обострений болевого синдрома и нарушений функции сустава:

1. Постоянная физическая активность и структурированные комплексы упражнений (не менее 150 мин в неделю). Выполнение программы реабилитационных мероприятий и контроль массы тела пациента.
2. Коррекция нарушений биомеханики и перегрузок суставов с помощью ортопедических стелек, шин для устранения деформаций пальцев стопы, разгрузочных ортезов, брейсов. В случае необходимости использование средств для передвижения (трости, ходунки).
3. Длительная терапия SYSADOA: хондроитин сульфатом и/или глюкозамином или их комбинацией, препаратами с иным механизмом действия (производные антрахинона, неомыляемые соединения авокадо/сои и др.).
4. Терапия коморбидных заболеваний и гериатрических синдромов.

Таким образом, рациональный подход к терапии ОА основывается на *комбинированном использовании немедикаментозных и фармакологических методов*. В то же время назначение долгосрочной лекарственной терапии должно сопровождаться мониторингом ее режимов (длительность, дозы, оценка синергизма) и побочных эффектов.

Данные рекомендации можно рассматривать как *болезнь-модифицирующие стратегии*, позволяющие во многих случаях улучшить функциональный статус и добиться длительной ремиссии у пациентов с ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2): 9-21.
2. [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
3. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264): 1711-12. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
4. Meessen JMTA, Leichtenberg CS, Tilbury C, et al. Frailty in end-stage hip or knee osteoarthritis: validation of the Groningen Frailty Indicator (GFI) questionnaire. *Rheumatol Int*. 2018 May;38(5):917-24. doi: 10.1007/s00296-017-3868-1. Epub 2017 Nov 17.
5. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476. Epub 2017 Jul 21.
6. de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481-92. doi: 10.1002/acr.22693.
7. Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):387-90. [Kashevarova NG, Zaitseva EM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Pain as one of the risk factors for the progression of osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):387-90. (In Russ.)].
8. 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 Dec; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
9. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
10. Kloppenburg M, Kroon FB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1): 16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
11. Клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста».
12. [Clinical recommendations «Chronic pain in elderly and senile patients»]. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaja-bol-u-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo/>
13. Клинические рекомендации «Остеоартроз», Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», 2016.
14. [Clinical recommendations «Osteoarthritis», All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia», 2016.] [https://pharmspb.ru/docs/lit/Revmatologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20osteoartroza%20\(MZ%20RF,%202016\).pdf](https://pharmspb.ru/docs/lit/Revmatologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20osteoartroza%20(MZ%20RF,%202016).pdf)
15. Алексеева ЛИ, Наумов АВ. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). Доктор.Ру. 2017;(5):51-69.
16. [Alekseeva LI, Naumov AV. Management of osteoarthritis with comorbidity in general medical practice (clinical recommendations). *Doktor.Ru*. 2017;(5):51-69. (In Russ.)].
17. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, et al. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 8;17(1):152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x.
18. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-45. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
19. Путилина МВ. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(5):106-11.
20. [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(5):106-11. (In Russ.)].
21. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ и др. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. Российский журнал боли. 2020; 18(4):5-7.
22. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, et al. New Definition of Pain by the International Association for the Study of Pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2020;18(4):5-7. (In Russ.)].
23. Бахтадзе МА, Чурюканов МВ, Кукушкин МЛ и др. Опросник для оценки центральной сенситизации: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. Российский журнал боли. 2020;18(4):40-5.
24. [Bakhtadze MA, Churyukanov MV, Kukushkin ML, et al. Questionnaire for assessing central sensitization: linguistic adaptation of the Russian version. *Russian Journal of Pain. Rossiiskii zhurnal boli*. 2020;18(4):40-5. (In Russ.)].
25. Ткачева ОН, редактор. Методические рекомендации. В помощь пожилому человеку и его близким: физическая активность в пожилом возрасте. Москва: Прометей; 2019. 62 с.
26. [Tkacheva ON, editor. *Metodicheskie rekomendatsii. V pomoshch' pozhilomu cheloveku i ego blizkim: fizicheskaya aktivnost' v pozhilom vozraste* [Methodological recommendations. To help the elderly and their loved ones: physical activity in old age]. Moscow: Prometei; 2019. 62 p.]
27. 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.
28. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Apr 12. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Online ahead of print.
29. 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 Dec; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
30. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(S1):1-29.
31. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(S1):1-29. (In Russ.)].
32. Pruss TP, Stroissnig H, Radnofer-Welte S, et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad Med J*. 1990;66 Suppl 4:S18-21.
33. Rose P, Steinhauser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig*. 2004;24(4):227-36. doi: 10.2165/00044011-200424040-00004.
34. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5): 445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.04.2021/19.05.2021/24.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией STADA. 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 STADA. 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.

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

Ткачева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Яхно Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Котовская Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Путилина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Кочиш А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2466-7120>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Абузарова Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>