

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 РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен  
в реферативную  
базу **SCOPUS**

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**А.М. Лила**, 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(4)

**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. Коротяева**, 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. Шостаков**, 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. Гропна**, 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(4):1–131**

Подписано в печать 10.08.2021

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 SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL *Published since 2007*

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

2021;15(4)

## 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**

**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. Voino-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 Florence, 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

Четина Е.В., Маркова Г.А., Лиля А.М.

Молекулярные основы новых подходов к терапии остеоартрита (часть I) .....	7
---	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М., Кундер Е.В., Сорока Н.Ф., Кастанаян А.А., Поварова Т.В., Плаксина Т.В., Антипова О.В., Кречикова Д.Г., Смакотина С.А., Цюпа О.А., Пунтус Е.В., Раскина Т.А., Шилова Л.Н., Кропотина Т.В., Несмеянова О.Б., Попова Т.А., Виноградова И.Б., Линькова Ю.Н., Докукина Е.А., Плотникова А.В., Пухтинская П.С., Зинкина-Орихан А.В., Еремеева А.В., Луцкий А.А.

Эффективность и безопасность левалимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR) .....	13
---	----

Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И.

Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике .....	24
--	----

Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Абдулганиева Д.И.

Септальный паникулит как проявление COVID-19: собственные данные .....	31
--	----

Эрдес Ш.Ф., Румянцева Д.Г., Агафонова Е.М., Урумова М.М., Старкова А.С., Красненко С.О.

Опыт эффективного использования ингибиторов интерлейкина 6 у больных анкилозирующим спондилитом со вторичным амилоидозом .....	38
--	----

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

Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине) .....	43
---	----

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

Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования) .....	50
--	----

Летаева М.В., Королева М.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В., Усова Е.В.

Результаты проспективного 6-летнего наблюдения эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у больных старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и мультиморбидностью .....	56
---	----

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Аронова Е.С., Алексеева О.Г., Шахраманова Е.Л., Кудрявцева А.В., Зоткин Е.Г.

Лечение остеоартрита коленного сустава у женщин с избыточной массой тела в амбулаторной практике .....	63
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Psenak O., Greil R.

Response to Rituximab after Failure of Cyclophosphamide in the Induction Treatment in a Patient with cANCA-associated Vasculitis and Pachymeningitis: a Case Report .....	68
---	----

Годзенко А.А., Чермушкина Е.В., Димитрева А.Е., Урумова М.М.

Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы .....	72
---	----

Дибров Д.А., Кортаева Т.В., Красненко С.О., Урумова М.М., Круглова Л.С., Лиля А.М.

Анкилозирующий спондилит в сочетании с комбинированным аутовоспалительным поражением кожи (клиническое наблюдение и обзор литературы) .....	81
---	----

Шумилова А.А., Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Лиля А.М.

Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения) .....	87
---	----

## ОБЗОРЫ

Козловская Н.Л., Соловьев С.К., Асеева Е.А.

Перспективы применения белимумаба при волчаночном нефрите .....	94
---	----

Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Лиля А.М.

Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме .....	101
--	-----

Лебедев П.А., Гаранин А.А., Новичкова Н.Л.

Фармакотерапия подагры – современные подходы и перспективы .....	107
--	-----

Никола В.В.

Тапентадол при острой боли: обзор результатов международных исследований .....	113
--	-----

Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

Эффективность хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов .....	120
--	-----

## ИНФОРМАЦИЯ

Лиля А.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В.

Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой» .....	126
--	-----

Мазуров В.И., Лиля А.М., Кортаева Т.В.

Эрелзи® – биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резолюция Совета экспертов) .....	129
---	-----

**LECTURE**

*Chetina E.V., Markova G.A., Lila A.M.*

Molecular basis for new approaches to therapy of osteoarthritis (part I) ..... 7

**ORIGINAL INVESTIGATIONS**

*Mazurov V.I., Korolev M.A., Prystrom A.M., Kunder E.V., Soroka N.F., Kastanayan A.A., Povarova T.V., Plaksina T.V., Antipova O.V., Kretchikova D.G., Smakotina S.A., Tciupa O.A., Puntus E.V., Raskina T.A., Shilova L.N., Kropotina T.V., Nesmeyanova O.B., Popova T.A., Vinogradova I.B., Linkova Yu.N., Dokukina E.A., Plotnikova A.V., Pukhtinskaia P.S., Zinkina-Orikhan A.V., Eremeeva A.V., Lutckii A.A.*

Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR) ..... 13

*Salugina S.O., Fedorov E.S., Kaleda M.I.*

Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice ..... 24

*Egorova O.N., Goloeva R.G., Abduganieva D.I.*

Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data ..... 31

*Erdes Sh.F., Rummyantseva D.G., Agafonova E.M., Urumova M.M., Starkova A.S., Krasnenko S.O.*

A case of effective use of interleukin 6 inhibitors in patients with ankylosing spondylitis with secondary amyloidosis ..... 38

*Pogozheva E.Yu., Karateev A.E., Bulgakova N.A., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A., Lila A.M.*

Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (Quality of Pain Relief in the Opinion of Patients with Arthritis and Back Pain) ..... 43

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

Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study) ..... 50

*Letaeva M.V., Koroleva M.V., Raskina T.A., O. Malyshenko O.S., Averkieva Yu.V., Usova E.V.*

Results of a prospective 6-year observational study of the efficacy and safety of a bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and multimorbidity ..... 56

*Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Aronova E.S., Alekseeva O.G., Shakhramanova E.L., Kudryavtseva A.V., Zotkin E.G.*

Treatment of knee osteoarthritis in overweight women in outpatient practice ..... 63

**CLINICAL OBSERVATIONS**

*Psenak O., Greil R.*

Response to Rituximab after Failure of Cyclophosphamide in the Induction Treatment in a Patient with cANCA-associated Vasculitis and Pachymeningitis: a Case Report ..... 68

*Godzenko A.A., Cheremushkina E.V., Dimitreva A.E., Urumova M.M.*

Combination of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: clinical observations and literature review ..... 72

*Dibrov D.A., Korotaeva T.V., Krasnenko S.O., Urumova M.M., Kruglova L.S., Lila A.M.*

Combination of ankylosing spondylitis with combined autoinflammatory skin lesions (clinical observation and literature review) ..... 81

*Shumilova A.A., Reshetnyak T.M., Cheldieva F.A., Lila A.M.*

Difficulties in management of patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in combination with melanoma and infiltrative tuberculosis (clinical observations) ..... 87

**REVIEWS**

*Kozlovskaya N.L., Soloviev S.K., Aseeva E.A.*

Prospects for the use of belimumab in lupus nephritis ..... 94

*Cheldieva F.A., Reshetnyak T.M., Lila A.M.*

Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome ..... 101

*Lebedev P.A., Garanin A.A., Novichkova N.L.*

Pharmacotherapy of gout – modern approaches and prospects ..... 107

*Nikoda V.V.*

Tapentadol in acute pain: a review of the results of international studies ..... 113

*Sharapova E.P., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I., Lila A.M.*

Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis ..... 120

**INFORMATION**

*Lila A.M., Soloviev S.K., Popkova T.V.*

Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus» ..... 126

*Mazurov V.I., Lila A.M., Korotaeva T.V.*

Erelzi® – biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel) ..... 129

# Молекулярные основы новых подходов к терапии остеоартрита (часть I)

Четина Е.В.<sup>1</sup>, Маркова Г.А.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;  
<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

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

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание лиц пожилого возраста, которое сопровождается болевым синдромом и повреждает все ткани сустава. ОА характеризуется прогрессирующей потерей суставного хряща, склеротическими изменениями субхондральной кости и образованием остеофитов. Деструкция хряща обусловлена резорбцией внеклеточного матрикса, который состоит преимущественно из коллагена II типа и протеогликана агрекана. Избыточное расщепление коллагена II типа при ОА связано с повышением синтеза и активности металлопротеиназ и экспрессией провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1β и фактора некроза опухолей α.

В настоящее время терапия ОА носит симптоматический характер, часто неэффективна и в ряде случаев сопровождаются неблагоприятными реакциями. Необходим поиск новых терапевтических подходов при ОА с использованием современных технологий, в том числе знаний о метаболических нарушениях, которые вызывают заболевание. В статье описываются перспективные методы лечения ОА: применение стволовых клеток, субклеточных структур и молекул-миметиков, основанные на современных представлениях о молекулярных и клеточных механизмах, которые нарушаются в ходе развития и прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартрит; терапия; молекулярные механизмы; стволовые клетки; миметики.

**Контакты:** Елена Васильевна Четина; [etchetina@mail.ru](mailto:etchetina@mail.ru)

**Для ссылки:** Четина ЕВ, Маркова ГА, Лиля АМ. Молекулярные основы новых подходов к терапии остеоартрита (часть I). Современная ревматология. 2021;15(4):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-7-12

## *Molecular basis for new approaches to therapy of osteoarthritis (part I)*

*Chetina E.V.<sup>1</sup>, Markova G.A.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

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

<sup>1</sup>34A, Kashirskoye shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the elderly, which is accompanied by pain and damages all tissues of the joint. OA is associated with progressive loss of articular cartilage, sclerotic changes in the subchondral bone and the formation of osteophytes. Cartilage destruction is caused by resorption of the extracellular matrix, which consists mainly of type II collagen and aggrecan proteoglycan. Excessive cleavage of type II collagen in OA is associated with increased synthesis and activity of metalloproteinases and the expression of pro-inflammatory cytokines of interleukin 1β and tumor necrosis factor α. Currently, OA therapy is symptomatic, often ineffective, and in some cases is accompanied by adverse side effects. Therefore, the search for new therapeutic approaches to the treatment of the disease, using modern technological capabilities and knowledge of the metabolic disorders that cause the disease. The review presents new promising methods in the treatment of OA using stem cells and subcellular structures, based on modern knowledge of molecular and cellular mechanisms that are disrupted during development and disease progression.

**Key words:** osteoarthritis; therapy; molecular mechanisms; stem cells; mimetics.

**Contact:** Elena Vasilievna Chetina; [etchetina@mail.ru](mailto:etchetina@mail.ru)

**For reference:** Chetina EV, Markova GA, Lila AM. Molecular basis for new approaches to therapy of osteoarthritis (part I). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-7-12

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное полиэтиологическое заболевание, которому подвержено 10–16% населения земного шара. ОА характеризуется слабым воспалением и затрагивает все компоненты сустава: гиалиновый хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, капсулу и связочный аппарат [1].

Восстановление поврежденного суставного хряща считается наиболее сложной проблемой терапии ОА, поскольку

ку он имеет ограниченную способность к самопроизвольному заживлению. Предпринимались многочисленные попытки регенерации очаговых дефектов хряща с помощью различных хирургических методик, включая туннелизацию, микроструктурирование, абразивную хондропластику, имплантацию аутологичных хондроцитов и мозаичную остеохондропластику [2, 3]. Однако оптимального метода регенерации хряща при ОА до сих пор не найдено. Растущий ин-

терес к методам регенеративной медицины привел к целенаправленному изучению мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые характеризуются высокой биологической активностью и способностью к хондрогенной дифференцировке, что наряду с простотой сбора и относительной безопасностью делает их привлекательными для клинического применения [4, 5]. Более того, оказалось, что МСК обладают паракринным и иммуномодулирующим действием вследствие секреции факторов роста [6, 7].

#### Стволовые клетки

В основе клеточной терапии с использованием первичных или производных стволовых клеток лежит функциональная замена поврежденной ткани либо стимуляция процессов ее самовосстановления путем улучшения трофики [8]. Стволовые клетки можно разделить на две основные группы: эмбриональные плюрипотентные, полученные из клеточной массы бластоцитов, и зрелые мультипотентные, тканеспецифичные, извлеченные из отдельных органов [9, 10]. МСК относятся ко второй группе стволовых клеток и могут быть выделены из костного мозга, жировой ткани, синовиальной мембраны или суставного хряща [11]. МСК костного мозга по сравнению с другими видами данных клеток легче всего извлекаются из аутологичной ткани, они обладают высокой способностью к пролиферации и дифференцировке в хондроциты благодаря продукции специфичных для суставного хряща ростовых факторов [12, 13]. В отдельных исследованиях при их внутрисуставном введении или имплантации во время хирургических вмешательств были получены обнадеживающие результаты в отношении восстановления суставного хряща [14–17]. К недостаткам МСК костного мозга можно отнести длительное сохранение болезненности в области донорского участка, чрезвычайно низкое содержание в общем пуле ядерных клеток костного мозга и прямо пропорциональное снижение потенциала хондрогенной дифференцировки с увеличением возраста донора [13, 18]. По-видимому, этим объясняется отсутствие статистически значимых различий в уменьшении боли при использовании МСК костного мозга и плацебо при ОА коленных суставов в недавно проведенном проспективном рандомизированном исследовании S.A. Shapiro и соавт. [19].

Концентрация МСК значительно выше в общем объеме жировой ткани, а их способность к дифференцировке не зависит от возраста донора. Эффективность МСК, полученных из жировой ткани, при ОА коленных суставов была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании IIb фазы: через 6 мес после инъекции среднее снижение показателя WOMAC составило 55% по сравнению с исходным, а уровень боли по визуальной аналоговой шкале уменьшился с  $6,8 \pm 0,6$  до  $3,4 \pm 1,5$  см [20]. Недостатком МСК жировой ткани является относительно низкий хондрогенный потенциал [21]. Синовиальные МСК, напротив, имеют более высокий хондрогенный потенциал и выраженные пролиферативные и регенераторные свойства, чем МСК костного мозга и жировой ткани [22, 23]. Однако большинство работ, в которых изучалось применение синовиальных МСК, представляют собой доклинические исследования [24], имеется лишь одно сообщение о клиническом улучшении и заполнении дефекта хряща через 2 года после им-

плантации этих клеток во время артроскопии у больного ОА коленного сустава [25].

Высоким терапевтическим потенциалом обладают МСК, выделенные из ткани пуповины или пуповинной крови [26, 27]. Преимуществами этого типа МСК являются высокая скорость пролиферации и способность к разнонаправленной дифференцировке, медленное старение, низкая иммуногенность и противовоспалительные свойства. Помимо этого, на модели животных было показано, что МСК из пуповины способны создавать ткань, гистологически сходную с таковой гиалинового хряща [28]. Полученные в эксперименте данные подтверждает сообщение об эффективной регенерации хряща у пациента с ОА коленного сустава через 7 лет наблюдения [27]. В то же время отмечалось, что применение МСК может привести к развитию неадекватного иммунного ответа, гетеротрофной кальцификации, канцерогенеза и aberrантной дифференцировки некоторых типов клеток, которые могут вызвать обострение хронических заболеваний [29].

#### Субклеточные частицы

Одним из направлений современных исследований является изучение эпигенетических механизмов и их потенциального влияния на развитие и прогрессирование ОА. Эпигенетика, или эпигеномика, — область знаний, анализирующая изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, такие как конформация ДНК, транскрипция или трансляция, вызванные механизмами, не затрагивающими базовую последовательность ДНК [30]. Существует несколько уровней эпигенетической регуляции, включая метилирование цитозина ДНК, посттрансляционные модификации гистонов хроматина и некодирующие РНК, такие как микроРНК (miRNA) и кольцевые РНК (circRNA) [31, 32], которые в последнее время интенсивно исследуются с целью дальнейшего использования в качестве новых биомаркеров для ранней диагностики и лечения ОА.

Высокопроизводительное секвенирование позволяет идентифицировать эндогенные некодирующие circRNA, производные предшественников матричных РНК в различных тканях [33]. CircRNA представляют собой циклические структуры без полиаденилированных хвостовых участков. Они обладают разнообразными функциями, в частности некоторые из них, так называемые miRNA sponges (губки микроРНК), выступают в качестве регуляторов трансляции посредством сайтов связывания негативных регуляторов экспрессии генов — miRNA [34]. CircRNA широко распространены и являются высокостабильными, эволюционно консервативными элементами у разных видов организмов, а также специфически экспрессируются во многих тканях, причем их экспрессия зависит от стадии развития или специфики заболевания [35]. В ряде исследований было показано, что в суставном хряще больных ОА экспрессия некоторых circRNA нарушена, она значительно повышается в хондроцитах при их стимуляции интерлейкином 1 и фактором некроза опухоли  $\alpha$  [36]. Кроме того, суперэкспрессия некоторых circRNA связана с увеличением продукции ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс (ВКМ) хряща, и ингибированием биосинтеза матричных белков, таких как коллаген II типа и агрекан [37]. CircRNA также участвуют в регуляции активности miRNA путем образования miRNA sponges, которые взаимодействуют с РНК-связыва-

ющими белками (RBPs) при регуляции транскрипции генов и трансляции белков [38]. В свою очередь, miRNA представляют собой небольшие некодирующие РНК, способные к посттрансляционной регуляции транскрипции мишеней матричной РНК посредством связывания со специфическими белками MREs (miRNA response elements) [39]. Некоторые circRNA содержат MREs, которые конкурируют за сайты связывания miRNA с образованием miRNA sponges, что приводит к ингибированию функций miRNA [40]. Поэтому считается, что circRNA могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических биомаркеров при некоторых заболеваниях, а ингибирование их активности может приводить к восстановлению ВКМ и замедлению процесса деградации суставного хряща [38]. Следует отметить, что хотя многие circRNA описаны у человека, их биологические функции изучены недостаточно [41]. К тому же, по данным P. Barata и соавт. [42], при ингибировании circRNA специфическими малыми интерферирующими РНК (small interfering RNA, siРНК) отмечались их нестабильность в отношении внеклеточных и внутриклеточных нуклеаз и высокая частота неспецифических реакций.

В связи с возможным риском развития неблагоприятных реакций на фоне использования стволовых клеток в последнее время в качестве потенциальных терапевтических мишеней при ОА исследуются внеклеточные мембранные везикулы диаметром 30–120 нм (экзосомы), которые секретируются многими типами клеток, включая МСК [43, 44], и участвуют в межклеточном переносе биоактивных молекул, таких как белки, липиды, матричная РНК или miRNA. Экзосомы активно вырабатываются в ответ на повреждение клеток и регулируют их пролиферацию и дифференцировку [45], а также могут способствовать восстановлению и регенерации ВКМ суставного хряща [46]. В экспериментах на животных с ОА височно-нижнечелюстного сустава было показано, что экзосомы, продуцируемые МСК, обладают свойствами облегчать боль, уменьшать воспаление, деградацию матрикса посредством активации сигнальных путей ERK, протеинкиназы В (Akt) и АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) [47, 48]. Отсутствие геномного содержимого и, как следствие, способности к репликации обуславливают низкую иммуногенность и опухолестойкость экзосом [49]. Однако широкое применение экзосом сдерживается недостаточными знаниями о точных молекулярных механизмах, посредством которых они участвуют в восстановлении хряща [43]. S.C. Тао и соавт. [50] обнаружили снижение анаболической активности хондроцитов под влиянием экзосом МСК, которые не экспрессировали miRNA-140-5p. Кроме того, экзосомы разных типов клеток являются высокогетерогенными, различаются по выживаемости и способности к регенерации ткани в зависимости от возраста и состояния здоровья доноров [51].

#### Молекулы-миметики

Недавние исследования *in vitro* и на животных моделях ОА позволили предположить, что состояние больных ОА можно облегчить с помощью миметиков известных молекул, структура и/или функции которых нарушены в процессе развития и прогрессирования заболевания. Например, миметик лубрицина – поверхностно-активный гликопротеин, играющий важную роль в сохранении целостности хряща, замедляет прогрессирование ОА [52], тогда как миметик

гепарансульфата PG545 способен ингибировать действие гепараназы, которая, как известно, стимулирует катаболические металлопротеиназы матрикса и ADAMTS, подавляя синтез компонентов ВКМ хряща, агрекана и коллагена II типа в культурах хондроцитов больших ОА [53]. На животных моделях было показано, что фактор толерантности к глюкозе (GTF), продуцируемый дрожжами, функционирует как миметик инсулина и способен снижать концентрацию глюкозы и липидов в крови. Также известно, что он участвует в фосфорилировании субстрата инсулинового рецептора (insulin receptor substrate 1, IRS1), Akt и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) независимо от фосфорилирования инсулиновых рецепторов [54]. Однако перспективы применения GTF в лечении ОА до конца неясны, так как его химическая структура не расшифрована. Хлорид кобальта – миметик гипоксии – был использован для доказательства центральной роли глюкозы в метаболизме суставных хондроцитов при ОА. Эти исследования выявили, что энергетический метаболизм хондроцитов нормализуется в условиях гипоксии; однако одновременное снижение активности транспортера глюкозы GLUT1 неблагоприятно воздействует на процессы восстановления хряща при ОА [55]. Синтетические миметики супероксиддисмутазы (SOD), такие как нитроксиды (темпол) и соединение M40403, эффективно блокировали образование гидроксильных радикалов и активность воспаления, а также улучшали состояние поврежденных тканей при ОА. Кроме того, миметики SOD препятствовали проникновению нейтрофилов в очаг воспаления, защищали хондроциты суставного хряща от гибели и потери митохондрий вследствие механической перегрузки [56].

Исследования миметиков позволяют раскрыть не только механизм их действия, но и некоторые звенья патогенеза ОА. Так, анализ миметиков SOD показал, что при высокоэнергетических травмах избыточная продукция супероксида может приводить к выраженному нарушению функции митохондрий хондроцитов и, как следствие, к гибели этих клеток, тогда как при хронической перегрузке изменения в митохондриях хондроцитов происходят за счет окислительно-восстановительных процессов в липидном компартменте, которые могут быть прерваны введением миметиков [57]. Согласно современным теориям патогенеза ОА, анаболические реакции суставного хряща на нормальные нагрузки зависят от активного транспорта электронов в митохондриях и, следовательно, митохондриальная функция может контролировать изменение метаболизма хондроцитов в ответ на воспаление [58]. Подтверждением этого является ослабление такой реакции после блокирования транспорта электронов ротеноном, ингибитором митохондриального комплекса I, или путем добавления антиоксидантов [59]. Напротив, хроническая перегрузка сустава значительно увеличивает выработку свободных радикалов. В этом случае предотвращение гибели клеток может быть достигнуто только посредством добавления антиоксидантов или ингибирования ротеноном митохондриального дыхания как источника активных форм кислорода [60]. Таким образом, хроническая механическая перегрузка сустава приводит к значительному снижению концентрации митохондриальной SOD. Это позволяет предположить, что снижение продукции SOD является одним из ведущих факторов развития ОА [61].

## З а к л ю ч е н и е

Итак, необходим поиск новых способов терапии ОА, которые позволят эффективно контролировать симптомы заболевания — боль, воспаление и функциональные нарушения. В то же время одной из актуальных проблем остается предотвращение и замедление структурных повреждений

суставного хряща. Поэтому изучение новых терапевтических подходов при ОА, основанных на современных технологиях, включающих применение стволовых клеток или субклеточных структур, а также молекул-миметиков, является перспективным и ведет к более глубокому пониманию молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания.

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

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
2. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, et al. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med*. 2009 Oct;37(10):2053-63. doi: 10.1177/0363546508328414. Epub 2009 Feb 26.
3. Martincic D, Radosavljevic D, Drobic M. Ten-year clinical and radiographic outcomes after autologous chondrocyte implantation of femoral condyles. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Jun;22(6):1277-83. doi: 10.1007/s00167-013-2778-3. Epub 2013 Nov 21.
4. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014 May;32(5):1254-66. doi: 10.1002/stem.1634.
5. Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy. A review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9.
6. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Oct;9(10):584-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.109. Epub 2013 Jul 23.
7. Kim GB, Shon OJ. Current perspectives in stem cell therapies for osteoarthritis of the knee. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Jul;37(3):149-58. doi: 10.12701/yujm.2020.00157. Epub 2020 Apr 13.
8. Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, et al. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med*. 2014;9(5):649-72. doi: 10.2217/rme.14.35.
9. Johnson MH, McConnell JM. Lineage allocation and cell polarity during mouse embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2004 Oct;15(5):583-97. doi: 10.1016/j.semcdb.2004.04.002.
10. Airene KJ, Hu YC, Kost TA, et al. Baculovirus: an insect-derived vector for diverse gene transfer applications. *Mol Ther*. 2013 Apr;21(4):739-49. doi: 10.1038/mt.2012.286. Epub 2013 Feb 26.
11. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999 Apr 2;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
12. Vezina Audette R, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP, Laverty S. Inflammatory stimuli differentially modulate the transcription of paracrine signaling molecules of equine bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Aug;21(8):1116-24. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.004. Epub 2013 May 14.
13. Orozco L, Munar A, Soler R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1535-41. doi: 10.1097/TP.0b013e318291a2da.
14. Wong KL, Lee KB, Tai BC, et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy*. 2013 Dec;29(12):2020-8. doi: 10.1016/j.arthro.2013.09.074.
15. Wakitani S, Okabe T, Horibe S, et al. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Feb;5(2):146-50. doi: 10.1002/term.299.
16. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis*. 2011 May;14(2):211-5. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01599.x. Epub 2011 Mar 4.
17. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Mohyeddin M, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Mar;19(3):219-25. doi: 10.1111/1756-185X.12670. Epub 2015 May 20.
18. Medical Advisory Secretariat. Osteogenic protein-1 for long bone nonunion: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(6):1-57. Epub 2005 Apr 1.
19. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, et al. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017 Jan;45(1):82-90. doi: 10.1177/0363546516662455. Epub 2016 Sep 30.
20. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, et al. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jun;8(6):504-11. doi: 10.1002/sctm.18-0122. Epub 2019 Mar 5.
21. Filardo G, Madry H, Jelic M, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Aug;21(8):1717-29. doi: 10.1007/s00167-012-2329-3. Epub 2013 Jan 11.
22. Kubosch EJ, Lang G, Furst D, et al. The potential for synovium-derived stem cells in cartilage repair. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018 Feb 23;13(3):174-84. doi: 10.2174/157488X12666171002111026.
23. Sasaki A, Mizuno M, Ozeki N, et al. Canine mesenchymal stem cells from synovium have a higher chondrogenic potential than those from infrapatellar fat pad, adipose tissue, and bone marrow. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202922. doi: 10.1371/journal.pone.0202922. eCollection 2018.
24. Koga H, Muneta T, Ju YJ, et al. Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. *Stem Cells*. 2007 Mar;25(3):689-96. doi: 10.1634/stemcells.2006-0281. Epub 2006 Nov 30.
25. Shimomura K, Yasui Y, Koizumi K, et al. First-in-human pilot study of implantation of a scaffold-free tissue-engineered construct generated from autologous synovial mesenchymal stem cells for repair of knee chondral lesions. *Am J Sports Med*. 2018 Aug;46(10):2384-93. doi: 10.1177/0363546518781825. Epub 2018 Jul 3.
26. Jin YZ, Lee JH. Mesenchymal stem cell

- therapy for bone regeneration. *Clin Orthop Surg.* 2018 Sep;10(3):271-8. doi: 10.4055/cios.2018.10.3.271. Epub 2018 Aug 22.
27. Klontzas ME, Kenanidis EI, Heliotis M, et al. Bone and cartilage regeneration with the use of umbilical cord mesenchymal stem cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(11):1541-52. doi: 10.1517/14712598.2015.1068755. Epub 2015 Jul 15.
28. Ha CW, Park YB, Chung JY, Park YG. Cartilage repair using composites of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid hydrogel in a minipig model. *Stem Cells Transl Med.* 2015 Sep;4(9):1044-51. doi: 10.5966/sctm.2014-0264. Epub 2015 Aug 3.
29. Packer M. The Alchemist's Nightmare: Might Mesenchymal Stem Cells That Are Recruited to Repair the Injured Heart Be Transformed Into Fibroblasts Rather Than Cardiomyocytes? *Circulation.* 2018 May 8;137(19):2068-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032190.
30. Felsenfeld GA. Brief history of epigenetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6(1):a018200. doi: 10.1101/cshperspect.a018200.
31. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019 Nov;20(11):675-91. doi: 10.1038/s41576-019-0158-7. Epub 2019 Aug 8.
32. Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J.* 2019 Aug 15;38(16):e100836. doi: 10.15252/emboj.2018100836. Epub 2019 Jul 25.
33. Zaiou M. circRNAs Signature as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarker for Diabetes Mellitus and Related Cardiovascular Complications. *Cells.* 2020 Mar 9;9(3):659. doi: 10.3390/cells9030659.
34. Abbaszadeh-Goudarzi K, Radbakhsh S, Pourhanifeh MH, et al. Circular RNA and Diabetes: Epigenetic Regulator with Diagnostic role. *Curr Mol Med.* 2020;20(7):516-26. doi: 10.2174/1566524020666200129142106.
35. Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One.* 2012;7(2):e30733. doi: 10.1371/journal.pone.0030733. Epub 2012 Feb 1.
36. Liu Q, Zhang X, Hu X, et al. Circular RNA Related to the Chondrocyte ECM Regulates MMP13 Expression by Functioning as a MiR-136 'Sponge' in Human Cartilage Degradation. *Sci Rep.* 2016 Mar 2;6:22572. doi: 10.1038/srep22572.
37. Liu Q, Zhang X, Hu X, et al. Emerging roles of circRNA related to the mechanical stress in human cartilage degradation of osteoarthritis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017 Jun 16;7:223-30. doi: 10.1016/j.omtn.2017.04.004. Epub 2017 Apr 12.
38. Yu CX, Sun S. An Emerging Role for Circular RNAs in Osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2018 May;59(3):349-55. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.349.
39. Liu B, Li J, Cairns MJ. Identifying miRNAs, targets and functions. *Brief Bioinform.* 2014 Jan;15(1):1-19. doi: 10.1093/bib/bbs075. Epub 2012 Nov 22.
40. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature.* 2013 Mar 21;495(7441):384-8. doi: 10.1038/nature11993. Epub 2013 Feb 27.
41. Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Apr;17(4):205-11. doi: 10.1038/nrm.2015.32. Epub 2016 Feb 24.
42. Barata P, Sood AK, Hong DS. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: current status and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2016 Nov;50:35-47. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.004. Epub 2016 Aug 28.
43. Mianehsaz E, Mirzaei HR, Mahjoubin-Tehran M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new therapeutic approach to osteoarthritis? *Stem Cell Res Ther.* 2019 Nov 21;10(11):340. doi: 10.1186/s13287-019-1445-0.
44. Mirzaei H, Sahebkar A, Jaafari MR, et al. Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in cancer: the beginning of a new tale? *J Cell Physiol.* 2017 Dec;232(12):3251-60. doi: 10.1002/jcp.25739. Epub 2017 Apr 25.
45. Toh WS, Lai RC, Hui JHP, Lim SK. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Jul;67:56-64. doi: 10.1016/j.semdcb.2016.11.008. Epub 2016 Nov 18.
46. Zhang S, Chu W, Lai R, et al. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Dec;24(12):2135-40. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.022. Epub 2016 Jul 5.
47. Shipin Zhang, Kristeen Ye Wen Teo, et al. MSC Exosomes Alleviate Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Attenuating Inflammation and Restoring Matrix Homeostasis. *Biomaterials.* 2019 Apr;200:35-47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006. Epub 2019 Feb 8.
48. Mohammadi Ayenehdj H, Niknam B, Rasouli S, et al. Immunomodulatory and protective effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in an allograft islet composite transplantation for experimental autoimmune type 1 diabetes. *Immunol Lett.* 2017 Aug;188:21-31. doi: 10.1016/j.imlet.2017.05.006. Epub 2017 May 12.
49. Saeedi Borujeni MJ, Esfandiary E, Taheripak G, et al. Molecular aspects of diabetes mellitus: Resistin, microRNA, and exosome. *J Cell Biochem.* 2018 Feb;119(2):1257-72. doi: 10.1002/jcb.26271. Epub 2017 Aug 23.
50. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. *Theranostics.* 2017 Jan 1;7(1):180-95. doi: 10.7150/thno.17133. eCollection 2017.
51. Heldring N, Mäger I, Wood MJ, et al. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Hum Gene Ther.* 2015 Aug;26(8):506-17. doi: 10.1089/hum.2015.072. Epub 2015 Aug 3.
52. Nemirov D, Nakagawa Y, Sun Z, et al. Effect of Lubricin Mimetics on the Inhibition of Osteoarthritis in a Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model. *Am J Sports Med.* 2020 Mar;48(3):624-34. doi: 10.1177/0363546519898691. Epub 2020 Jan 31.
53. Gibor G, Ilan N, Journo S, et al. Heparanase is expressed in adult human osteoarthritic cartilage and drives catabolic responses in primary chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Aug;26(8):1110-17. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.013. Epub 2018 May 24.
54. Weksler-Zangen S, Mizrahi T, Raz I, Mirsky N. Glucose tolerance factor extracted from yeast: oral insulin-mimetic and insulin-potentiating agent: in vivo and in vitro studies. *Br J Nutr.* 2012 Sep;108(5):875-82. doi: 10.1017/S0007114511006167. Epub 2011 Dec 15.
55. Peansukmanee S, Vaughan-Thomas A, Carter SD, et al. Effects of hypoxia on glucose transport in primary equine chondrocytes in vitro and evidence of reduced GLUT1 gene expression in pathologic cartilage in vivo. *J Orthop Res.* 2009 Apr;27(4):529-35. doi: 10.1002/jor.20772.
56. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2007 Jul;74(4):324-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.02.002. Epub 2007 May 24.
57. Coleman MC, Brouillette MJ, Andresen NS, et al. Differential Effects of Superoxide Dismutase Mimetics after Mechanical Overload of Articular Cartilage. *Antioxidants (Basel).* 2017 Nov 30;6(4):98. doi: 10.3390/antiox6040098.
58. Terkeltaub R, Johnson K, Murphy A, Ghosh S. Invited review: The mitochondrion in osteoarthritis. *Mitochondrion.* 2002 Feb;1(4):301-19. doi: 10.1016/s1567-7249(01)00037-x.
59. Wolff KJ, Ramakrishnan PS, Brouillette MJ, et al. Mechanical stress and ATP synthesis are coupled by mitochondrial oxidants in articular cartilage. *J Orthop Res.* 2013 Feb;31(2):191-6. doi: 10.1002/jor.22223. Epub 2012 Aug 28.
60. Goodwin W, McCabe D, Sauter E, et al.

## Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Rotenone prevents impact-induced chondrocyte death. *J Orthop Res.* 2010 Aug;28(8):1057-63. doi: 10.1002/jor.21091.

61. Gavriilidis C, Miwa S, von Zglinicki T, et al. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis is associated with down-regula-

tion of superoxide dismutase 2. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):378-87. doi: 10.1002/art.37782.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
24.03.2021/12.05.2021/16.05.2021

**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.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>  
Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>  
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

## Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR)

Мазуров В.И.<sup>1</sup>, Королев М.А.<sup>2</sup>, Пристром А.М.<sup>3</sup>, Кундер Е.В.<sup>3</sup>, Сорока Н.Ф.<sup>4</sup>, Кастанаян А.А.<sup>5</sup>, Поварова Т.В.<sup>6</sup>, Плаксина Т.В.<sup>7</sup>, Антипова О.В.<sup>8</sup>, Кречикова Д.Г.<sup>9</sup>, Смакотина С.А.<sup>10</sup>, Цюпа О.А.<sup>11</sup>, Пунтус Е.В.<sup>12</sup>, Раскина Т.А.<sup>13</sup>, Шилова Л.Н.<sup>14</sup>, Кропотина Т.В.<sup>15</sup>, Несмеянова О.Б.<sup>16</sup>, Попова Т.А.<sup>17</sup>, Виноградова И.Б.<sup>18</sup>, Линькова Ю.Н.<sup>19</sup>, Докукина Е.А.<sup>19</sup>, Плотникова А.В.<sup>19</sup>, Пухтинская П.С.<sup>19</sup>, Зинкина-Орихан А.В.<sup>19</sup>, Еремеева А.В.<sup>19</sup>, Луцкий А.А.<sup>19</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск; <sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «1-я Городская клиническая больница», Минск; <sup>4</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>6</sup>Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II ОАО «Российские железные дороги», Саратов; <sup>7</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; <sup>8</sup>ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск; <sup>9</sup>Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-медицина», г. Смоленск; <sup>10</sup>ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; <sup>11</sup>КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла, г. Барнаул», Барнаул; <sup>12</sup>ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; <sup>13</sup>ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово; <sup>14</sup>ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград; <sup>15</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; <sup>16</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; <sup>17</sup>АО «Центр семейной медицины», Екатеринбург; <sup>18</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; <sup>19</sup>ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

<sup>1</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>2</sup>630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10; <sup>3</sup>Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; <sup>4</sup>Республика Беларусь, 220116, Минск, ул. Дзержинского, 83; <sup>5</sup>Россия, 344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29; <sup>6</sup>Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; <sup>7</sup>Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; <sup>8</sup>Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; <sup>9</sup>Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; <sup>10</sup>Россия, 650066, Кемерово, проспект Октябрьский, 22; <sup>11</sup>Россия, 656050, Барнаул, ул. Юрина, 166А; <sup>12</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; <sup>13</sup>Россия, 650000, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; <sup>14</sup>Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 74; <sup>15</sup>Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; <sup>16</sup>Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; <sup>17</sup>Россия, 620043, Екатеринбург, ул. Начдива Васильева, 1, корп. 3; <sup>18</sup>Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; <sup>19</sup>Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Левилимаб — моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6. В статье приведены данные, полученные в ходе 24 нед исследования III фазы SOLAR.

Цель исследования — подтвердить эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), устойчивым к монотерапии МТ.

**Пациенты и методы.** Рандомизировано 154 пациента в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR, 2010) и подтвержденной активностью заболевания, несмотря на терапию МТ (в стабильной дозе 15–25 мг/нед) в течение  $\geq 12$  нед. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1 в группу левелимаба (162 мг, 1 раз в неделю, подкожно) в комбинации с МТ (n=102) или плацебо в комбинации с МТ (n=52).

Превосходство левелимаба над плацебо было оценено по двум ко-первичным конечным точкам: доля пациентов, достигших 20% улучшения в течении РА в соответствии с ACR20 на 12-й неделе исследования; доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-CRP  $< 3,2$ ) на 24-й неделе. Безопасность лечения левелимабом в сочетании с МТ оценивалась на основании мониторинга нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты и обсуждение.** На 12-й неделе терапии ACR20 достигли 70 (68,6%) и 20 (38,5%) пациентов группы левелимаба и группы плацебо соответственно. Низкая активность РА на 24-й неделе исследования выявлена у 53 (52%) пациентов, получавших левелимаб в сочетании с МТ, и у 3 (5,8%) пациентов группы плацебо. Среди наиболее частых (развившихся у  $\geq 5\%$  пациентов) НЯ в группах левелимаба и плацебо соответственно были зарегистрированы (в порядке убывания частоты) следующие отклонения в показателях крови: повышение уровня холестерина (24 и 12%), повышение активности аланинаминотрансферазы (11 и 8%), снижение числа лимфоцитов (9 и 8%), повышение уровня общего билирубина (11 и 0%), повышение уровня триглицеридов (10 и 2%), повышение активности аспаратаминотрансферазы (7 и 4%), положительный тест высвобождения интерферона гамма с антигеном *M. tuberculosis* (5 и 6%) и снижение абсолютного числа нейтрофилов (8 и 0%). Летальных исходов не было.

**Заключение.** Результаты исследования подтвердили, что у пациентов с РА, устойчивых к монотерапии МТ, левелимаб в комбинации с МТ превосходит по эффективности плацебо с МТ. Левелимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность. Не выявлено новых важных рисков, связанных с безопасностью.

**Ключевые слова:** левелимаб; моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6; ревматоидный артрит.

**Контакты:** Антон Александрович Луцкий; [lutskii@biocad.ru](mailto:lutskii@biocad.ru)

**Для ссылки:** Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ и др. Эффективность и безопасность левелимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). Современная ревматология. 2021;15(4):13–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23

### ***Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR)***

***Mazurov V.I.<sup>1</sup>, Korolev M.A.<sup>2</sup>, Prystrom A.M.<sup>3</sup>, Kunder E.V.<sup>3</sup>, Soroka N.F.<sup>4</sup>,  
Kastanayan A.A.<sup>5</sup>, Povarova T.V.<sup>6</sup>, Plaksina T.V.<sup>7</sup>, Antipova O.V.<sup>8</sup>, Kretchikova D.G.<sup>9</sup>,  
Smakotina S.A.<sup>10</sup>, Tciupa O.A.<sup>11</sup>, Puntus E.V.<sup>12</sup>, Raskina T.A.<sup>13</sup>, Shilova L.N.<sup>14</sup>,  
Kropotina T.V.<sup>15</sup>, Nesmeyanova O.B.<sup>16</sup>, Popova T.A.<sup>17</sup>, Vinogradova I.B.<sup>18</sup>, Linkova Yu.N.<sup>19</sup>,  
Dokukina E.A.<sup>19</sup>, Plotnikova A.V.<sup>19</sup>, Pukhtinskaia P.S.<sup>19</sup>, Zinkina-Orikhan A.V.<sup>19</sup>,  
Eremeeva A.V.<sup>19</sup>, Lutckii A.A.<sup>19</sup>***

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; <sup>3</sup>Municipal Clinical Hospital №1, Minsk;

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, Minsk; <sup>5</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; <sup>6</sup>Road Clinical Hospital, Saratov; <sup>7</sup>Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod; <sup>8</sup>Irkutsk City Clinical Hospital №1, Irkutsk; <sup>9</sup>Clinical Hospital «Russian Railways Medicine», Smolensk; <sup>10</sup>S.V. Belyaev Kemerovo Region Clinical Hospital, Kemerovo; <sup>11</sup>N.P. Gull City Hospital №4 of Barnaul, Barnaul; <sup>12</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Perm; <sup>13</sup>Kuzbass Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo;

<sup>14</sup>City Clinical Hospital of Emergency Medical Aid №5, Volgograd; <sup>15</sup>Regional Clinical Hospital, Omsk;

<sup>16</sup>Chelyabinsk regional clinical hospital, Chelyabinsk; <sup>17</sup>Center for Family Medicine, Ekaterinburg;

<sup>18</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; <sup>19</sup>JSC BIOCAD, Saint Petersburg

<sup>1</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; <sup>2</sup>10, Prospekt Akademika Lavrentieva, Novosibirsk 630090, Russia; <sup>3</sup>64, Nezavisimost Prospekt, Minsk 220013, the Republic of Belarus; <sup>4</sup>83, Dzerzhinski St., Minsk 220116, the Republic of Belarus; <sup>5</sup>29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; <sup>6</sup>7, 1st Stations Proezd, Saratov 410004, Russia; <sup>7</sup>190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126, Russia; <sup>8</sup>118, Baykal'skaya St., Irkutsk 664046, Russia; <sup>9</sup>15, Ist Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; <sup>10</sup>22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo 650066, Russia; <sup>11</sup>166A, Yurina St., Barnaul 656050, Russia; <sup>12</sup>85, Pushkin St., Perm 614990, Russia;

<sup>13</sup>10, 50 years of October St., Kemerovo 650000, Russia; <sup>14</sup>74, Zemlyachka St., Volgograd 400138, Russia; <sup>15</sup>3, Berezovaya St., Omsk 644111, Russia; <sup>16</sup>70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454048, Russia; <sup>17</sup>1/3, Nachdiv Vasilyey St., Ekaterinburg 620043, Russia; <sup>18</sup>7, 3d International St., Ulyanovsk 432017, Russia; <sup>19</sup>34A, Svyazi St., Strelna, Saint Petersburg 198515, Russia

Levilimab is anti-interleukin-6 receptor (IL6R) monoclonal antibody. The article presents data obtained during 24 weeks of the SOLAR phase III study.

**Objective:** to confirm efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate (MTX) in patients with methotrexate resistant active rheumatoid arthritis (RA).

**Patients and methods.** 154 adult patients, aged  $\geq 18$  years with the diagnosis of RA (ACR/EULAR 2010) and confirmed disease activity at screening despite treatment with MTX for at least 12 weeks (in a stable dose 15–25 mg/week). Patients were randomized 2:1 in levilimab (162 mg once a week, subcutaneously) + MTX ( $n=102$ ) or placebo + MTX ( $n=52$ ) group.

The hypothesis of superiority of levilimab over placebo was tested for two co-primary efficacy endpoints: proportion of subjects who achieved ACR20 at week 12 and proportion of subjects who achieved low disease activity (LDA) of RA (DAS28-CRP  $< 3.2$ ) at week 24. Safety was assessed through monitoring of adverse events (AEs).

**Results and discussion.** Seventy (68.6%) subjects who received levilimab and 20 (38.5%) who received placebo achieved ACR20 response at week 12. Fifty three (52%) subjects who received levilimab and 3 (5.8%) subjects who received placebo achieved LDA at week 24. The most common adverse events (reported in  $\geq 5\%$  of subjects) in levilimab and placebo arms, respectively were (by decreasing frequency): blood cholesterol increase (24% vs 12%), alanine aminotransferase elevation (11% vs 8%), lymphocyte count decrease (9% vs 8%), blood total bilirubin increase (11% vs 0%), blood triglycerides increase (10% vs 2%), aspartate aminotransferase elevation (7% vs 4%), positive interferon-gamma release assay (IGRA) with *M.tuberculosis* antigen blood test (5% vs 6%), absolute neutrophil count decrease (8% vs 0%). No deaths were occurred.

**Conclusion.** The study confirmed superior efficacy of levilimab + MTX over placebo + MTX in subjects with MTX resistant active RA. Levilimab showed favorable safety profile and low immunogenicity. No new important safety risks were detected.

**Keywords:** levilimab; monoclonal anti-IL-6 receptor antibody; rheumatoid arthritis.

**Contact:** Anton Aleksandrovitch Lutskii: [lutskii@biocad.ru](mailto:lutskii@biocad.ru)

**For reference:** Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. В среднем распространенность РА в мире составляет 51 случай на 10 тыс. населения [3]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, у значительного числа пациентов, получающих терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями, сохраняются основные проявления заболевания, формируется первичная резистентность лекарственных препаратов или развиваются нежелательные явления (НЯ), требующие их отмены [4].

Левилимаб — оригинальный препарат, относящийся к группе моноклональных антител к рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 (ИЛ6Р). Ранее в клиническом исследовании (КИ) II фазы AURORA, были изучены фармакокинетика и фармакодинамика, эффективность и безопасность левилимаба при многократном введении пациентам с активным РА. Было показано, что при активном РА, устойчивом к метотрексату (МТ), левилимаб, вводимый подкожно (п/к) в дозе 162 мг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед, эффективно подавляет иммуновоспалительный процесс, превосходит плацебо по клинической эффективности и обладает благоприятным профилем безопасности [5]. В статье представлены резуль-

таты основного 24-недельного двойного слепого периода КИ III фазы SOLAR.

**Цель исследования** — подтвердить эффективность и безопасность препарата левилимаб в комбинации с МТ у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии МТ.

**Пациенты и методы.** SOLAR — международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ III фазы (ClinicalTrials.gov NCT04227366), проводимое в 19 центрах в Российской Федерации и в 2 центрах в Республике Беларусь в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

**Критерии отбора и дизайн исследования.** В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с установленным не менее чем за 24 нед до включения диагнозом РА, удовлетворявших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [6], у которых сохранялась активность заболевания в течение 12 нед, несмотря на монотерапию МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение  $\geq 4$  нед. В исследование не включали пациентов с синдромом Фелти и IV функциональным классом по ACR (1991) [7], имевших значимую сопутствующую соматическую патологию, ранее получавших ингибиторы ИЛ6/ИЛ6Р, а также преднизолон в дозе  $> 10$  мг/сут, ингибиторы Янус-киназы,

анти-В-клеточные препараты, лефлуномид и ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в течение последних 8 нед и алкилирующие лекарственные средства в течение последних 12 мес до включения в исследование.

Дизайн исследования предполагал период скрининга (4–6 нед), двойной слепой плацебо-контролируемый основной период (24 нед) и период наблюдения (недели 25–56), в ходе которого все пациенты получали левилимаб в открытом режиме. На момент подготовки данной статьи основной период исследования был завершен, период наблюдения продолжается.

В рамках скрининга пациенты получали МТ, предоставляемый спонсором, после чего, в случае сохранения активности РА, их рандомизировали в соотношении 2:1 в группу левилимаба, в которой этот препарат назначали в дозе 162 мг/нед п/к в комбинации с МТ, или группу плацебо (плацебо в комбинации с МТ). Для рандомизации и распределения исследуемого препарата (ИП) использовалась централизованная компьютерная система. ИП вводился во время визитов пациентов в исследовательский центр (1 раз в 4 нед) и между визитами самостоятельно пациентами в домашних условиях.

В ходе исследования пациенты могли продолжить прием глюкокортикоидов (ГК) в дозе  $\leq 10$  мг/сут, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), если их доза была стабильной на протяжении  $\geq 4$  нед. Назначение ГК, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), кроме МТ, а также повышение дозы ГК и НПВП во время исследования были запрещены.

По этическим причинам пациенты, не достигшие  $\geq 20\%$  уменьшения числа болезненных/припухших суставов из 66/68 на 12-й неделе лечения, получали «терапию спасения» на усмотрение исследователя. В качестве «терапии спасения» использовались курс ГК, или БПВП, или НПВП. При назначении «терапии спасения» на 12-й неделе все последующие оценки эффективности считались отсутствующими.

**Параметры оценки.** Эффективность, безопасность и иммуногенность левилимаба оценивали на протяжении 24 нед основного двойного слепого периода исследования.

**Параметры эффективности.** В исследовании были использованы две ко-первичные конечные точки:

- доля пациентов, достигших 20% улучшения в течении РА в соответствии с критериями ACR (ACR20) [8] на неделе 12;
- доля пациентов с низкой активностью РА в соответствии с индексом активности заболевания по 28 суставам (DAS28-СРБ  $< 3,2$ ) [9] на неделе 24.

Вторичными конечными точками являлись:

- доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR [10];
- доля пациентов с низкой активностью и ремиссией РА, изменения активности РА по DAS28, CDAI (Clinical disease activity index), SDAI (Simplified disease activity index) [9];
- изменения СОЭ и уровня СРБ относительно исходных значений;
- динамика рентгенологических признаков деструкции суставов по методу Шарпа в модификации van der Heijde (modified total Sharp score, mTSS) [11].

**Параметры безопасности.** Оценка безопасности включала основные показатели жизнедеятельности, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиограмму, исследование на высвобождение интерферона гамма (ИФН $\gamma$ ) с антигеном *M. tuberculosis*, рент-

генограмму органов грудной клетки. Регистрация НЯ проводилась в соответствии с СТСАЕ v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). При регистрации НЯ кодировались в соответствии со словарем MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities). С учетом терминологии, принятой в ICH E2A (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта КИ после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь с ней причинно-следственной связи. Под нежелательной реакцией понимали НЯ, связанное с применением исследуемой терапии.

**Иммуногенность.** Этот параметр оценивали с помощью валидированного иммуноферментного метода на основании результатов определения связывающихся и, при их наличии, нейтрализующих антител к препарату на неделях 4, 12 и 24.

На 24-й неделе исследования после регистрации показателей оценки эффективности, безопасности и иммуногенности пациенты переходили в период наблюдения и начинали получать препарат левилимаб 1 раз в неделю в открытом режиме без использования плацебо.

**Статистический анализ.** Размер выборки был рассчитан на основании данных об эффективности левилимаба, полученных в КИ II фазы AURORA [5], и данных литературы об эффективности биологических препаратов с аналогичным механизмом действия [12, 13]. Исходя из ожидаемого размера эффекта 42% по конечной точке ACR на 12-й неделе и 38% для конечной точки DAS28-СРБ  $< 3,2$  на 24-й неделе, необходимый для обеспечения 80% статистической мощности размер выборки составил 52 (26:26) и 62 (31:31) пациента соответственно. Таким образом, для тестирования гипотезы превосходства по обоим первичным конечным точкам эффективности минимальное число больных в каждой группе терапии равнялось 31. Для обеспечения достаточного объема данных для оценки безопасности и необходимой для этого экспозиции число пациентов в группе левилимаба было увеличено до 100: планировалось рандомизировать не менее 150 (100:50) больных в группы левилимаба и плацебо.

Анализ данных исследования выполняли с помощью программного обеспечения SAS v. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Основной популяцией для оценки эффективности являлась популяция всех рандомизированных в исследование пациентов (intention-to-treat, ИТТ). Для замещения пропущенных данных использовались методы «non-responder imputation» для частотных переменных и «baseline observation carried forward» для количественных переменных.

Для определения чувствительности результатов к значительным отклонениям и нарушениям протокола исследования анализ по первичным конечным точкам проведен также в популяции пациентов, завершивших 24 нед исследования в соответствии с протоколом (per protocol, РР).

Популяция для оценки безопасности включала пациентов, которые получили хотя бы одно введение ИП.

Тестирование гипотезы превосходства проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ) по методу Вильсона с применением поправки на непрерывность отдельно для каждой из первичных конечных точек. Для демонстрации превос-



Рис. 1. Распределение пациентов по группам лечения.  
СНЯ – серьезное НЯ

Fig. 1. Distribution of patients by treatment groups.  
СНЯ – serious adverse event (SAE)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов групп левелимаба и плацебо  
Table 1. Clinical characteristics of patients in the levilimab and placebo groups

Параметр	Левелимаб (n=102)	Плацебо (n=52)
<b>Демографические характеристики:</b>		
возраст, годы, M±σ	51,8±10,5	49,7±13,4
женщины, n (%)	77 (75,5)	34 (65,4)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±σ	26,9±5,0	26,0±4,6
<b>Исходные характеристики РА:</b>		
длительность РА, годы, M±σ	7,1±6,7	5,6±4,7
серопозитивность по РФ, n (%)	93 (91,2)	44 (84,6)
серопозитивность по АЦЦП, n (%)	92 (90,2)	46 (88,5)
СОЭ, мм/ч, M±σ	42,9±20,2	47,4±22,4
СРБ, мг/л, M±σ	30,9±24,3	39,8±35,4
DAS28-СРБ, M±σ	6,2±0,65	6,3±0,78
DAS28-СОЭ, M±σ	6,6±0,72	6,7±0,84
СДАI, M±σ	39,5±8,7	41,6±10,2
SDAI, M±σ	42,6±9,0	45,6±11,4
<b>Предшествующая терапия РА:</b>		
НПВП, n (%)	89 (87,3)	42 (80,8)
ГК, n (%)	53 (52,0)	30 (57,7)
МТ, n (%)	102 (100)	52 (100)
Доза МТ, мг, M±σ	16,3±2,5	16,7±3,3
БПВП, n (%)	19 (18,6)	10 (19,2)
ГИБП, n (%)	3 (2,9)	2 (3,8)
<b>Опросники:</b>		
HAQ-DI, M±σ	1,6±0,61	1,6±0,65
EQ-5D-3L, M±σ	0,6±0,2	0,6±0,2
<b>Рентгенологические проявления РА:</b>		
общий балл mTSS, M±σ	118,6±64,1	109,4±51,5

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду; ИМТ – индекс массы тела; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Для сравнения групп терапии по частотным показателям использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Для сравнения групп терапии по показателям, соответствующим количественным переменным, применяли параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна–Уитни) методы. Во всех статистических тестах, кроме оценки первичных конечных точек эффективности, осуществлялась проверка двусторонних гипотез с уровнем значимости  $\alpha=0,05$ .

**Результаты**

**Исходные характеристики.** Основной этап исследования проводился с ноября 2019 по январь 2021 г. Всего в скрининг было включено 246 пациентов, из них 154 были рандомизированы в группу левелимаба (n=102) или плацебо (n=52). Все рандомизированные пациенты получили хотя бы одно введение ИП. Из них 148 завершили основной период исследования (рис. 1). НЯ стали причиной выбывания 2 (2,0%) пациентов из группы левелимаба и 1 (1,9%) из группы плацебо. Наряду с этим 2 (2,0%) пациента из группы левелимаба и 1 (1,9%) из группы плацебо отозвали информированное согласие (ИС) на участие в исследовании.

«Терапия спасения» на 12-й неделе была назначена 9 (8,8%) больным группы левелимаба и 9 (17,3%) группы плацебо.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим характеристикам и клиническим проявлениям РА, а также по профилю коморбидности и объему сопутствующей терапии (табл. 1).

**Оценка эффективности.** Первичный анализ эффективности показал превосходство левелимаба над плацебо по обеим ко-первичным конечным точкам. Превосходство по конечной точке «доля пациентов, достигших ACR20» на 12-й неделе составило 30,1% (нижняя граница 97,5% ДИ 12,5%;  $p=0,0003$ ; рис. 2, a).

Превосходство по конечной точке «доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СРБ<3,2)» на 24-й неделе исследования составило 46,2% (нижняя граница 97,5% ДИ 31,2%;  $p<0,0001$ ; табл. 2). Аналогичные результаты были получены при проведении анализа в популяции РР.

ходства препарата левелимаб над плацебо было необходимо, чтобы нижние границы ДИ для разницы долей между группами были выше нуля ( $\epsilon>0$ ) для обеих первичных конечных точек.

Частота достижения 20, 50 и 70% улучшения в течении РА в соответствии с критериями ACR20/50/70 была значимо выше в группе левелимаба по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ) и на 12-й, и на 24-й неделях терапии (см. рис. 2, а), как и частота достижения низкой активности, которая варьировалась в зависимости от применяемых индексов оценки активности РА. Так, на 24-й неделе терапии она составила 35,3 и 60,8% по критериям CDAI и DAS28-COЭ соответственно. В группе плацебо низкая активность РА на 24-й неделе наблюдалась лишь у 3,8% пациентов при использовании индекса DAS28-COЭ и у 7,7% – индекса SDAI (см. табл. 2).

Частота достижения ремиссии также варьировалась в зависимости от применяемого индекса оценки активности РА. Так, если в группе левелимаба на 24-й неделе терапии достижение ремиссии РА по индексам CDAI и ACR/EULAR (2011) зафиксировано в 6,9% случаев, то при использовании индекса DAS28-COЭ – в 42,2%. В группе плацебо ремиссия РА наблюдалась всего у 1 пациента и только по индексу DAS28-COЭ (см. табл. 2).

В группе левелимаба на 12-й неделе лечения 64,7% пациентов достигли удовлетворительного ответа на терапию в соответствии с рекомендациями EULAR. На 24-й неделе их количество уменьшилось до 55,9% в связи с переходом в категорию достигших хорошего ответа (см. рис. 2, б). В группе плацебо частота достижения удовлетворительного ответа на 12-й и 24-й неделях отмечена в 55,8 и 57,8% случаев соответственно, при этом значимого увеличения доли пациентов с хорошим ответом не произошло (1,9% на неделе 12 и 5,8% на неделе 24).

Анализ показателей активности РА и маркеров воспаления на 12-й и 24-й неделях показал значимо более выраженное ( $p < 0,05$ ) их снижение в группе левелимаба по сравнению с группой плацебо (рис. 3).

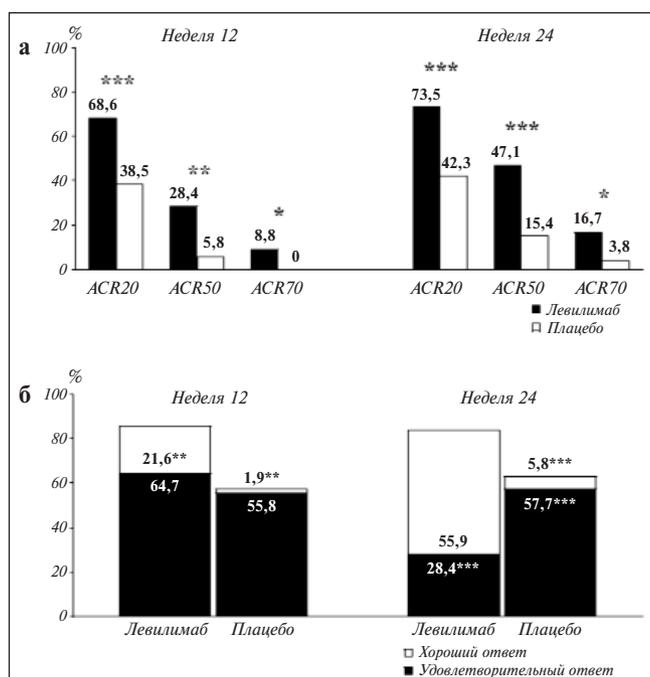
В группе левелимаба в течение 24 нед наблюдалось снижение выраженности функциональной недостаточности по опроснику HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index). При этом максимальное улучшение HAQ-DI было достигнуто на неделе 24 ( $-0,5 \pm 0,5$ ). В группе плацебо динамика данного показателя на 24-й неделе была менее значимой ( $-0,3 \pm 0,5$ ). В этой точке исследования различия между группами достигли статистической значимости ( $p = 0,0275$ ).

При оценке качества жизни (КЖ) в обеих группах выявлено увеличение значения EQ-5D-3L, что соответствовало улучшению его показателей. При этом в группе левелимаба по сравнению с группой плацебо уровень КЖ был значимо выше как на 12-й ( $0,8 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,2$  соответственно;  $p = 0,0025$ ), так и на 24-й ( $0,8 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,2$  соответственно;  $p = 0,0152$ ) неделе.

Результаты оценки динамики структурных нарушений в суставах у пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 3.

**Оценка безопасности.** НЯ были зарегистрированы у 68 (66,7%) пациентов группы левелимаба и у 28 (53,8%) группы плацебо (табл. 4). Наиболее частыми НЯ (наблюдавшимися у  $\geq 5\%$  больных) в обеих группах были отклонения в лабораторных показателях (58,8 и 40,4%), а также инфекции/инвазии (6,9 и 11,5%) и реакции в месте инъекции (7,8 и 1,9%).

В группе левелимаба по сравнению с группой плацебо чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдались НЯ, характерные для класса ингибиторов ИЛ6Р, и НЯ 3–4-й степени тяжести. Последние были представлены преимущественно отклонениями в ла-



**Рис. 2.** Показатели эффективности: частота ответа по ACR20, ACR50 и ACR70 (а); доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR (б). \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ . Сравнения показаны для пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом на терапию между группами левелимаба и плацебо на неделях 12 и 24

**Fig. 2.** Indicators of effectiveness: frequency of response according to ACR20, ACR50 and ACR70 (a); proportion of patients with a satisfactory and good response according to the EULAR criteria (b). \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$ . Comparisons are shown for patients with a satisfactory and good response to therapy between the levilimab and placebo groups at weeks 12 and 24

бораторных показателях: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина/триглицеридов, а также общего билирубина сыворотки крови. Случаев тяжелой лейкопении/нейтропении не наблюдалось.

В обеих группах было зарегистрировано по 1 СНЯ. В группе левелимаба у 1 пациента была диагностирована протрузия диска поясничного отдела позвоночника (3-й степени), которая потребовала госпитализации. По мнению врача-исследователя, данное СНЯ не было связано с проводимой терапией, пациент продолжил участие в исследовании. В группе плацебо у 1 больного была выявлена злокачественная опухоль правой почки (3-й степени), которую исследователь расценил как НЯ, связанное с использованием ГИБП (оценка проводилась в заслепленном периоде). Данный пациент был направлен для обследования и лечения в профильный стационар и был исключен из исследования.

Наряду с этим из исследования было досрочно исключено 2 пациента из группы левелимаба по причине развития у них гиперемии 2-й степени в месте инъекции.

Летальных случаев в ходе основного периода исследования не зарегистрировано.

В табл. 4 представлены общие данные о безопасности и перечень наиболее частых и тяжелых (3–4-й степени) НЯ.

Таблица 2. Показатели эффективности лечения у пациентов групп левелимаба и плацебо, n (%)  
Table 2. Treatment efficacy rates in patients in the levilimab and placebo groups, n (%)

Параметр (временная точка)	Левелимаб (n=102)	Плацебо (n=52)	p-значение
<b>Низкая активность РА по DAS28-СРБ (&lt;3,2):</b>			
неделя 12	21 (20,6)	1 (1,9)	<b>0,0017*</b>
неделя 24	53 (52,0)	3 (5,8)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Низкая активность РА по DAS28-СОЭ (&lt;3,2):</b>			
неделя 12	41 (40,2)	1 (1,9)	<b>&lt;0,0001*</b>
неделя 24	62 (60,8)	2 (3,8)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Низкая активность РА по CDAI (≤10):</b>			
неделя 12	16 (15,7)	2 (3,8)	<b>0,0306*</b>
неделя 24	36 (35,3)	3 (5,8)	<b>0,0001*</b>
<b>Низкая активность РА по SDAI (≤11):</b>			
неделя 12	16 (15,7)	3 (5,8)	0,0768*
неделя 24	45 (44,1)	4 (7,7)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Ремиссия РА по DAS28-СРБ (4) (&lt;2,6):</b>			
неделя 12	14 (13,7)	0	<b>0,0027#</b>
неделя 24	23 (22,5)	1 (1,9)	<b>0,0008*</b>
<b>Ремиссия РА по DAS28-СОЭ (4) (&lt;2,6):</b>			
неделя 12	21 (20,6)	0	<b>0,0004*</b>
неделя 24	43 (42,2)	0	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Ремиссия РА по CDAI (≤2,8):</b>			
неделя 12	6 (5,9)	0	<b>0,0972#</b>
неделя 24	7 (6,9)	0	0,0960#
<b>Ремиссия РА по SDAI (≤3,3):</b>			
неделя 12	5 (4,9)	0	0,1679#
неделя 24	10 (9,8)	0	<b>0,0167#</b>
<b>Ремиссия РА по ACR/EULAR (2011):</b>			
неделя 12	3 (2,9)	0	0,5513#
неделя 24	7 (6,9)	0	0,0960#

\*Критерий  $\chi^2$  Пирсона; #точный тест Фишера.

\* Pearson  $\chi^2$  test; # Fisher's exact test.

#### Лабораторные данные

**Клинический анализ крови.** У пациентов группы левелимаба на фоне терапии наблюдалось увеличение уровня гемоглобина в крови: средние значения исходно составляли  $124 \pm 13,7$  г/л, на неделях 12 и 24 они достигли  $135 \pm 13,9$  и  $136 \pm 13,3$  г/л соответственно. В группе плацебо положительная динамика отсутствовала (рис. 4, а). Кроме того, в данной группе у 4 (7,7%) больных была зарегистрирована анемия (1–2-й степени тяжести), тогда как в группе левелимаба случаи анемии отсутствовали.

Снижение числа лимфоцитов наблюдалось у 9 (8,8%) пациентов группы левелимаба и у 4 (7,7%) группы плацебо. Снижение числа нейтрофилов выявлялось только в группе левелимаба (7,8%, см. табл. 4). Все случаи снижения числа лимфоцитов и нейтрофилов были 2-й степени.

Снижение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в группе левелимаба происходило в первые 4 нед терапии, в дальнейшем данные показатели существенно не менялись до окончания анализируемого периода (см. рис. 4, б, в).

**Биохимический анализ крови.** Повышение активности АЛТ выявлено у 11 (10,8%) пациентов группы левелимаба и у 4 (7,7%) группы плацебо. У 5 (4,9%) больных группы левелимаба повышение активности АЛТ достигало 3-й степени. Аналогичная картина наблюдалась в отношении уровня АСТ (см. табл. 4, рис. 4, г).

У 11 (10,8%) пациентов группы левелимаба отмечено нарастание уровня билирубина в крови, из них у 2 – 3-й степени (см. табл. 4, рис. 4, д). В группе плацебо повышения уровня общего билирубина не выявлено ( $p < 0,05$ ).

Повышение уровня холестерина в крови имелось у 24 (23,5%) пациентов группы левелимаба и 6 (11,5%) группы плацебо. Большая часть случаев относилась ко 2-й степени. Увеличение уровня холестерина 3–4-й степени регистрировалось в единичных случаях у пациентов группы левелимаба (см. табл. 4, рис. 4, е). Повышение уровня триглицеридов в крови также чаще регистрировалось в группе левелимаба (9,8%) по сравнению с группой плацебо (1,9%; см. табл. 4).

Следует отметить, что НЯ, относящиеся к отклонениям показателей клинического и биохимического анализов крови, ни в одном случае не потребовали исключения пациентов из исследования, в большинстве наблюдений не сопровождалась необходимостью полной или временной отмены ИП и разрешились без негативных последствий.

#### Инфекции и инвазии

**Туберкулез.** По результатам скрининга на туберкулез на 24-й неделе исследования различий между группами по частоте получения положительных результатов не выявлено: тест на высвобождение ИФН $\gamma$  с антигеном *M. tuberculosis*

был позитивным у 8 (7,8%) пациентов группы левилимаба и у 5 (9,6%) группы плацебо.

У 5 (4,9%) больных группы левилимаба и 3 (5,8%) группы плацебо положительный результат анализа на высвобождение ИФН $\gamma$  был получен на фоне отсутствия признаков туберкулеза в ходе рентгенологического исследования органов грудной клетки. Диагноз латентного туберкулеза был установлен у 2 (2,0%) пациентов группы левилимаба и 2 (3,8%) группы плацебо, которые имели положительный результат анализа на высвобождение ИФН $\gamma$  при отсутствии признаков туберкулеза на рентгенограмме легких. У 1 пациента группы левилимаба с положительным тестом на высвобождение ИФН $\gamma$  на томограммах органов грудной клетки обнаружены признаки туберкулеза легких, в связи с чем он был исключен из исследования в открытом периоде после недели 24.

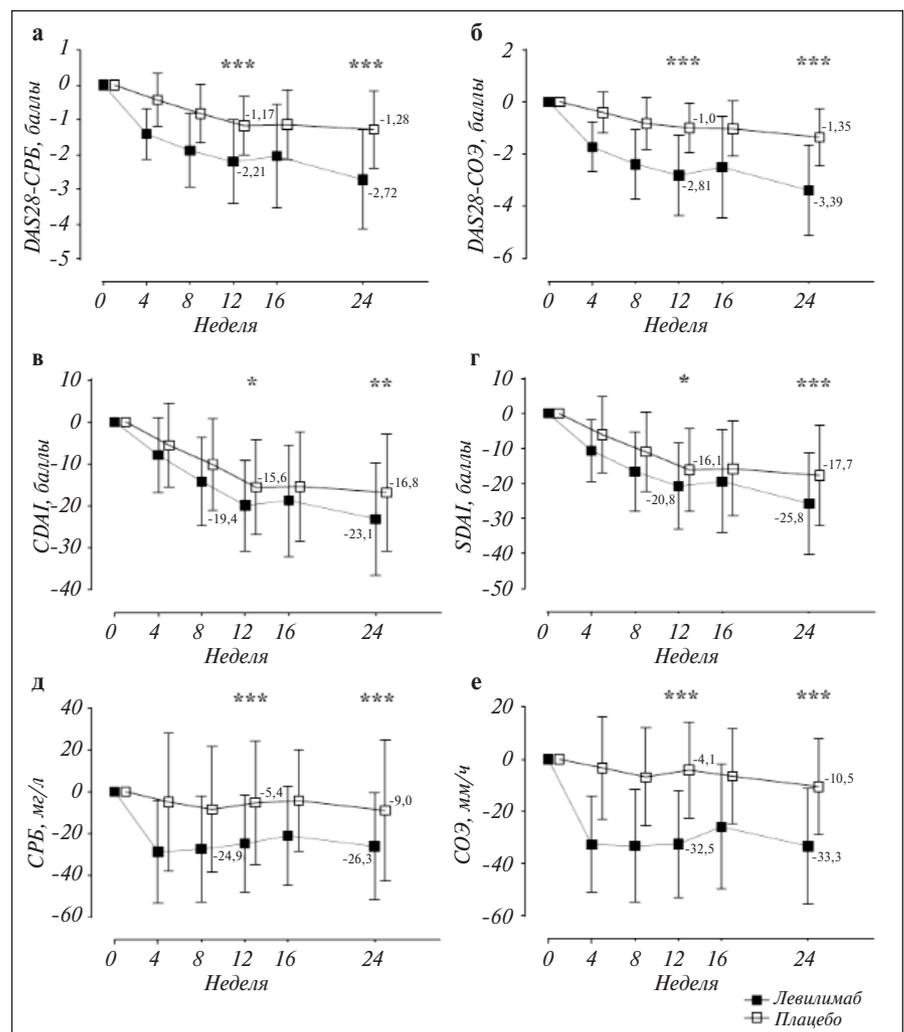
**Инфекции.** В ходе исследования 2 (2,0%) пациента группы левилимаба и 1 (1,9%) группы плацебо перенесли пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с исходом улучшение/выздоровление. Другие вирусные инфекции дыхательных путей, бронхит, фарингит и острый синусит наблюдались в единичных случаях.

**Новообразования.** У 1 больного группы плацебо был выявлен рак почки.

У 1 пациента группы левилимаба обнаружено новообразование легкого. По данным обследования, включавшего повторную спиральную компьютерную томографию легких в динамике и консультацию торакального хирурга, злокачественная природа новообразования была исключена, диагностирована киста легкого. Пациент продолжил участие в исследовании.

**Реакции в месте введения.** В группе левилимаба в 6,9% случаев развились реакции в месте инъекции ИП, которые проявлялись гиперемией 1-й и 2-й степени. У 2 (2,0%) пациентов они стали причиной исключения из исследования. В группе плацебо реакций в месте введения ИП не зарегистрировано.

**Оценка иммуногенности.** У пациентов группы левилимаба связывающих антител к исследуемому препарату не обнаружено ни в одной из оцениваемых временных точек.



**Рис. 3.** Динамика индексов активности РА и маркеров воспаления: DAS28-CРБ (а), DAS28-СОЭ (б), CDAI (в), SDAI (г), СРБ (д), СОЭ (е). \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$

**Fig. 3.** Dynamics of RA activity indices and inflammation markers: DAS28-CRP (a), DAS28-ESR (б), CDAI (в), SDAI (г), CRP (д), ESR (е)

**Таблица 3.** Рентгенологические показатели структурного повреждения суставов у пациентов групп левилимаба и плацебо на 24-й неделе по сравнению с исходными показателями, согласно методу Шарпа в модификации van der Heijde (mTSS)

**Table 3.** Radiological indicators of structural joint damage in patients of the levilimab and placebo groups at 24 weeks compared to baseline, according to the Sharp's method (van der Heijde modification) (mTSS)

Параметр	Левелимаб	Плацебо	p-значение*
Эрозии, М $\pm$ $\sigma$	0,1 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,7	0,6114
Сужение суставной щели, М $\pm$ $\sigma$	0,1 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 1,0	1,0000
Общий балл mTSS, М $\pm$ $\sigma$	0,2 $\pm$ 1,4	0,3 $\pm$ 1,6	0,8039
Доля пациентов без нарастания структурных изменений в суставах, n (%):			
эрозии	84 (82,4)	38 (73,1)	0,1797
сужение суставной щели	84 (82,4)	39 (75,0)	0,2818
общий балл mTSS	83 (81,4)	38 (73,1)	0,2354

\*Критерий  $\chi^2$  Пирсона.

\* Pearson  $\chi^2$  test.

Таблица 4. Общие данные о частоте и характере НЯ у пациентов групп левилимаба и плацебо, n (%)  
Table 4. General data on the frequency and nature of AEs in patients of the levilimab and placebo groups, n (%)

Параметр	Левилимаб (n=102)	Плацебо (n=52)	p-значение
Доля пациентов с НЯ (включая СНЯ)	68 (66,7)	28 (53,8)	0,1205*
Доля пациентов со СНЯ, в том числе:	1 (1,0)	1 (1,9)	1,0000 <sup>#</sup>
рак почки 3-й степени	0	1 (1,9)	0,3377 <sup>#</sup>
протрузия межпозвоночного диска 3-й степени	1 (1,0)	0	1,0000 <sup>#</sup>
Доля пациентов с НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ v.5.0	15 (14,7)	1 (1,9)	<b>0,0139*</b>
Доля пациентов с нейтропенией 3–4-й степени по СТСАЕ v.5.0	0	0	1,0000 <sup>#</sup>
Доля пациентов в каждой группе с НЯ, характерными для использования ингибиторов ИЛ6Р	49 (48,0)	15 (28,8)	<b>0,0223*</b>
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ, в том числе:	2 (2,0)	1 (1,9)	1,0000 <sup>#</sup>
реакция в месте инъекции (2-й степени)	2 (2,0)	0	0,5498 <sup>#</sup>
рак почки (3-й степени)	0	1 (1,9)	0,3377 <sup>#</sup>
Доля пациентов с реакциями в месте инъекции	7 (6,9)	0	0,0960 <sup>#</sup>
<b>Доля пациентов с НЯ, зарегистрированными у ≥5% пациентов</b>			
Повышение уровня холестерина в крови, в том числе:	24 (23,5)	6 (11,5)	0,0756*
3-й степени	1 (1,0)	0	1,0000 <sup>#</sup>
4-й степени	1 (1,0)	0	1,0000 <sup>#</sup>
Повышение уровня АЛТ, в том числе:	11 (10,8)	4 (7,7)	0,5405*
3-й степени	5 (4,9)	0	0,1679 <sup>#</sup>
Снижение числа лимфоцитов	9 (8,8)	4 (7,7)	1,0000 <sup>#</sup>
Повышение уровня билирубина в крови, в том числе:	11 (10,8)	0	<b>0,0163<sup>#</sup></b>
3-й степени	2 (2,0)	0	0,5498 <sup>#</sup>
Повышение уровня триглицеридов в крови, в том числе:	10 (9,8)	1 (1,9)	0,0998 <sup>#</sup>
3-й степени	2 (2,0)	0	0,5498 <sup>#</sup>
4-й степени	1 (1,0)	0	1,0000 <sup>#</sup>
Повышение уровня АСТ, в том числе:	7 (6,9)	2 (3,8)	0,7187 <sup>#</sup>
3-й степени	2 (2,0)	0	0,5498 <sup>#</sup>
Положительный результат анализа на высвобождение интерферона гамма	5 (4,9)	3 (5,8)	1,0000 <sup>#</sup>
Снижение числа нейтрофилов	8 (7,8)	0	0,0519 <sup>#</sup>

\*Критерий  $\chi^2$  Пирсона. <sup>#</sup>Точный тест Фишера.

\* Pearson  $\chi^2$  test. <sup>#</sup>Fisher's exact test.

**Обсуждение.** Анализ данных эффективности по первичным конечным точкам показал, что разница в частоте достижения ACR20 на неделе 12 между группами левилимаба и плацебо составила 30,1%, а разница в частоте достижения низкой активности РА по DAS28-СРБ (<3,2) на неделе 24 – 46,2%. Поскольку нижние границы 97,5% ДИ для разницы частот по обоим первичным конечным точкам лежат выше установленной границы превосходства ( $\epsilon > 0$ ), а установленный уровень эффекта терапии по обоим конечным точкам представляется клинически значимым, учитывая эффективность других зарегистрированных препаратов группы ингибиторов ИЛ6Р [13–15], можно заклю-

чить, что гипотеза о превосходстве ИП над плацебо является доказанной.

Анализ вторичных конечных точек выявил, что к 12-й неделе терапии число пациентов, достигших минимального клинического ответа (20% уменьшение числа болезненных/припухших суставов из 66/68), было больше в группе левилимаба по сравнению с группой плацебо. Различия в числе больных, достигших ACR20 на 12-й неделе, обладали статистической значимостью, сохранявшейся на неделе 24. В группе левилимаба значительно большее количество пациентов с РА достигли показателей ACR50/70 как на 12-й, так и на 24-й неделе по сравнению с группой плацебо.

Кроме того, пациенты, получавшие левалимаб, значимо чаще достигали низкой активности и ремиссии РА по индексам DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ на неделях 12 и 24; ремиссии РА по SDAI на неделе 24, что также подтверждалось динамикой индексов активности РА и маркеров воспаления.

Хотя между группами левалимаба и плацебо не выявлено статистически значимых различий по числу пациентов, достигших ремиссии РА по CDAI и критериям ACR/EULAR (2011), их было больше в группе левалимаба.

Оценка динамики рентгенологических признаков деструкции суставов обнаружила замедление структурного прогрессирования у пациентов, получавших левалимаб, по сравнению с группой плацебо. Однако эти различия не достигли статистической значимости на протяжении основного двойного слепого периода исследования.

Можно предположить, что отсутствие статистически значимых различий по отдельным вторичным конечным точкам между сравниваемыми группами связано прежде всего с оценкой эффективности проводимой терапии через небольшой промежуток времени после ее начала, не позволяющий провести более полный анализ динамики медленно изменяющихся проявлений РА. Данные исследования, которые будут получены в открытом периоде наблюдения, позволят точнее оценить эффективность левалимаба при РА.

Анализ безопасности показал, что для левалимаба наиболее характерными НЯ являются повышение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, холестерина и триглицеридов крови, а также снижение числа нейтрофилов, которые имеют преимущественно легкую или умеренную степень выраженности и не требуют отмены терапии.

Зарегистрированные в ходе основного заслепленного периода исследования НЯ, связанные с препаратом, были преимущественно ожидаемыми, а случаи досрочного выбывания по причинам безопасности оказались единичными. Левалимаб продемонстрировал отсутствие значимой иммуногенности в течение анализируемого периода исследования.

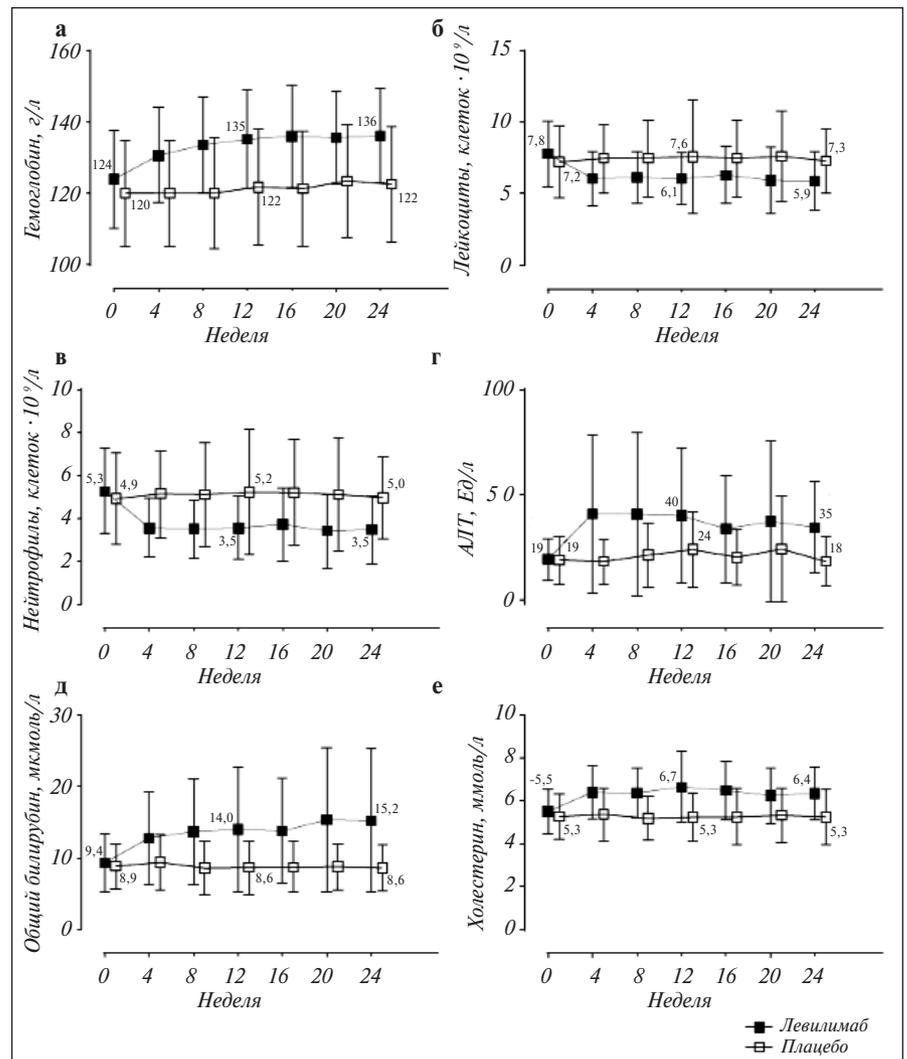


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей: концентрации гемоглобина (а), абсолютного числа лейкоцитов (б), абсолютного числа нейтрофилов (в), активности АЛТ (г), концентрации общего билирубина (д) и общего холестерина (е)

Fig. 4. Dynamics of laboratory parameters: hemoglobin concentration (a), absolute leukocyte count (б), absolute neutrophil count (в), ALT activity (г), total bilirubin concentration (д) and total cholesterol (e)

**Заключение.** Результаты основного двойного слепого периода исследования свидетельствуют о высокой эффективности левалимаба в сочетании с МТ у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии МТ, что подтверждается значимым снижением активности РА, торможением структурных изменений в суставах и улучшением КЖ больных. В течение анализируемого периода левалимаб в дозе 162 мг, вводимый 1 раз в неделю п/к, показал благоприятный профиль безопасности, соответствующий известным данным о препаратах группы ингибиторов ИЛ6Р.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM.

Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.).  
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an

American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep; 69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.  
3. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, et al. The Prevalence of Rheumatoid

- Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):669-76. doi: 10.3899/jrheum.200367. Epub 2020 Oct 15.
4. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
5. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):141-51. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaidukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results of the Phase II AURORA study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):141-51. (In Russ.)].
6. 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.
7. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 May;35(5):498-502. doi: 10.1002/art.1780350502.
8. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727-35. doi: 10.1002/art.1780380602.
9. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):640-7. doi: 10.1002/acr.21649.
10. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):34-40. doi: 10.1002/art.1780390105.
11. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 1999 Mar;26(3):743-5.
12. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):803-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204761. Epub 2014 Jan 28.
13. EMA/CHMP/606295/2013 RoActemra Assessment report. 2014. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-x-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-x-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
14. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1424-37. doi: 10.1002/art.39093.
15. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1653-61. doi: 10.1002/acr.22384.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». 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 BIOCAD. 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.

#### Дополнительная информация/Supplementary information

Авторы Линькова Ю.Н., Докукина Е.А., Плотникова А.В., Пухтинская П.С., Зинкина-Орихан А.В., Еремеева А.В. и Луцкий А.А. являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД».

Linkova Y.N., Dokukina E.A., Plotnikova A.V., Pukhtinskaia P.S., Zinkina-Orikhan A.V., Eremeeva A.V., Lutckii A.A. are employees of JSC BIOCAD.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>  
 Королев М.А. <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>  
 Пристром А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>  
 Кундер Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>  
 Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>  
 Кастанаян А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>  
 Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>  
 Платина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>  
 Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>  
 Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>  
 Смакотина С.А. <https://orcid.org/0000-0003-0304-4263>  
 Цюпа О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>  
 Пунтус Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2343-9871>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>  
 Шилова Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0438-8554>  
 Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>  
 Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>  
 Попова Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-9954-7756>  
 Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>  
 Линькова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>  
 Докукина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>  
 Плотникова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4010-0957>  
 Пухтинская П.С. <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>  
 Зинкина-Орихан А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>  
 Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>  
 Луцкий А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>

# Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике

Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И.

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

**Цель исследования** — оценить частоту назначения, эффективность и переносимость терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с основными моногенными аутовоспалительными заболеваниями (МАВЗ) по данным федерального ревматологического центра.

**Пациенты и методы.** С 2008 по 2020 г. в исследование включено 158 пациентов с МАВЗ, 53 из которых назначены ГИБП: 12 больным с семейной средиземноморской лихорадкой (Familial Mediterranean Fever, FMF); 26 — с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), в том числе 21 пациенту с синдромом Макла–Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и 5 — с хроническим младенческим нервно-кожно-артикулярным синдромом / хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID), а также 12 — с периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли — ФНО (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS) и 3 — с гипер-IgD-синдромом / дефицитом мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome, HIDS/MKD). Среди этих пациентов было 25 лиц мужского и 28 лиц женского пола в возрасте от 1,5 до 44 лет, 45 детей (до 18 лет) и 8 взрослых. Ингибиторы интерлейкина 1 (иИЛ1) назначали в соответствии со следующей схемой: канакинумаб — подкожно в дозе 2–5 мг/кг, или 150 мг на введение, каждые 4–8 нед, анакинру — подкожно 1–5 мг/кг, или 100 мг/сут, ежедневно. Этанерцепт (ЭТЦ) вводили подкожно в дозе 0,4–0,8 мг/кг 1–2 раза в неделю, адалимумаб (АДА) — подкожно 20–40 мг 1 раз в 2 нед. Тоцилизумаб (ТЦЗ) назначали внутривенно в дозе 8–12 мг/кг 1 раз в 2–4 нед. Длительность заболевания на момент начала лечения варьировалась от 1 года до 44 лет. Продолжительность терапии ГИБП у больных с МАВЗ составила от 1 мес до 12 лет.

**Результаты и обсуждение.** Из 158 пациентов с МАВЗ у 53 (33,5%) в лечении использовались ГИБП: чаще — у пациентов с CAPS (56,6%), реже — с TRAPS (26,4%), FMF (28,3%) и HIDS/MKD (5,7%). Среди биологических препаратов наиболее часто назначались иИЛ1 (90,6%): канакинумаб (у 38 пациентов) и анакинру (у 10), в основном их применяли у пациентов с CAPS, у 2/3 больных с TRAPS, HIDS/MKD и колхицинрезистентной FMF. Уже в первые дни лечения иИЛ1 у всех пациентов с МАВЗ отмечено статистически значимое клиническое улучшение: нормализация самочувствия, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или значительная положительная динамика глазных симптомов, субъективное улучшение слуха и аудиограммы (при динамическом контроле у пациентов с CAPS), снижение уровня острофазовых маркеров (во всех наблюдениях). У 7 пациентов с CAPS, получавших анакинру, после достижения положительного ответа проведено переключение на канакинумаб с сохранением полной эффективности терапии. Реже использовались ТЦЗ (у 7 пациентов) и ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) — АДА (у 3), ЭТЦ (у 4). Последние чаще назначали больным FMF с полным ответом на лечение. Переносимость терапии ГИБП была удовлетворительной у всех пациентов.

**Заключение.** В настоящее время иИЛ1 являются препаратами первой линии терапии среди биологических препаратов при МАВЗ, особенно у пациентов с CAPS. При их неэффективности или непереносимости в определенных ситуациях также могут использоваться альтернативные ГИБП (иФНО $\alpha$  и иИЛ6), однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания; FMF; CAPS; TRAPS; HIDS/MKD; биологическая терапия; ингибиторы интерлейкина 1.

**Контакты:** Светлана Олеговна Салугина; [rafon1@yandex.ru](mailto:rafon1@yandex.ru)

**Для ссылки:** Салугина СО, Федоров ЕС, Каледа МИ. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практике. Современная ревматология. 2021;15(4):24–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-24-30

## Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice

Salugina S.O., Fedorov E.S., Kaleda M.I.

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

**Objective:** to assess the frequency of prescription, efficacy and tolerability of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) therapy in patients with major monogenic autoinflammatory diseases (mAID) according to the Federal Rheumatology Center clinical practice.

**Patients and methods.** From 2008 to 2020 years, 158 patients with *mAID* were included in the study, 53 of whom were prescribed *bDMARDs*: 12 patients had Familial Mediterranean Fever (FMF); 26 – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), including 21 patients with Muckle-Wells Syndrome (MWS) and 5 – with Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID), 12 patients had Tumor necrosis factor (TNF) receptor-Associated Periodic Fever Syndrome (TRAPS) and 3 – Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome (HIDS/MKD). Among all these patients 25 were male and 28 female, aged 1.5 to 44 years, 45 were children (under 18) and 8 adults. Interleukin 1 inhibitors (*iIL1*) were prescribed in accordance with the following scheme: canakinumab – subcutaneously 2–5 mg/kg or 150 mg per injection, every 4–8 weeks; anakinra – subcutaneously 1–5 mg/kg or 100 mg/day, daily. Etanercept (ETC) was injected subcutaneously 0.4–0.8 mg/kg 1–2 times a week, and adalimumab (ADA) was injected subcutaneously 20–40 mg once every 2 weeks. Tocilizumab (TCZ) was administered intravenously, 8–12 mg/kg once every 2–4 weeks. The duration of the disease at the time of treatment initiation ranged from 1 to 44 years. The duration of *bDMARDs* therapy in patients with *mAID* ranged from 1 month to 12 years.

**Results and discussion.** From 158 patients with *mAID*, in 53 (33.5%) *bDMARDs* were administered. They were used more often in patients with CAPS (56.6%), and less often – in TRAPS (26.4%), FMF (28.3%) and HIDS/MKD (5.7%). *iIL1* were the most frequently prescribed *bDMARDs* (90.6%): canakinumab (in 38 patients) and anakinra (in 10), they were mainly used in patients with CAPS, in 2/3 of patients with TRAPS, HIDS/MKD and colchicine-resistant FMF. During the first days of *iIL1* treatment, all patients with *mAID* showed a statistically significant clinical improvement: normalization of general condition, emotional recovery, relief of fever, disappearance of rash, decrease in the severity of lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, relief or significant positive dynamics of eye symptoms, subjective improvement in hearing and audiogram (with dynamic control in patients with CAPS), decrease in the level of acute phase markers (in all cases). In 7 patients with CAPS, who received anakinra, after a positive response was achieved, switching to canakinumab was performed, which maintained the full effectiveness of therapy. TCZ (in 7 patients) and inhibitors of tumor necrosis factor  $\alpha$  (*iTNF $\alpha$* ) – ADA (in 3) and ETC (in 4), – were used less frequently. *iTNF $\alpha$*  were more often prescribed to FMF patients with a complete response to treatment. Tolerability of *bDMARD* therapy was satisfactory in all patients.

**Conclusion.** Currently, *iIL1* are the first line of therapy among biological agents for *mAID*, especially in patients with CAPS. If they are ineffective or intolerant in certain situations, alternative *bDMARDs* (*iTNF $\alpha$*  and *IL6* inhibitors) can also be used, but this issue needs further study.

**Key words:** autoinflammatory diseases; FMF; CAPS; TRAPS; HIDS/MKD; biological therapy; Interleukin 1 inhibitors.

**Contact:** Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

**For reference:** Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):24–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-24-30

В основе аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) лежит системное асептическое воспаление, связанное с активацией врожденного иммунитета. Генетический дефект запускает процесс ускоренного (неадекватно реальным потребностям защиты макроорганизма) формирования супрамолекулярного белкового комплекса (инфламмосомы), приводит к избыточной продукции интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  [1, 2]. ИЛ1 $\beta$  относится к семейству провоспалительных цитокинов и играет ключевую роль в развитии системного воспалительного процесса [3, 4]. Данные патогенетические механизмы и клинико-лабораторные проявления характерны преимущественно для отдельных заболеваний из большой группы моногенных АВЗ (мАВЗ) – инфламмосоматий, к которым относятся семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли – ФНО (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS), гипер-IgD-синдром / мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome, HIDS/MKD).

Подходы к лечению мАВЗ в последнее десятилетие претерпели существенные изменения. Прорывом в терапии таких пациентов стало применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов ИЛ1 (иИЛ1), что было продиктовано патогенетическими механизмами болезней, в основе развития которых лежит избыточная продукция одного из мощных провоспалительных цитокинов – ИЛ1 $\beta$  [5–16].

Несмотря на уже накопленный мировой опыт терапии АВЗ, многие ее аспекты, особенно применение ГИБП, не

стандартизированы и требуют дальнейшего изучения. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» также проводится лечение ГИБП пациентов с мАВЗ (CAPS, TRAPS, FMF, HIDS).

**Цель исследования** – оценить частоту назначения, эффективность и переносимость терапии ГИБП у пациентов с основными мАВЗ по данным федерального ревматологического центра.

**Пациенты и методы.** С 2008 по 2020 г. в исследование было включено 158 пациентов с мАВЗ, среди которых 53 были назначены ГИБП: 12 – с FMF, 26 – с CAPS (21 – с MWS и 5 – с CINCA/NOMID), 12 – с TRAPS и 3 – с HIDS. Характеристика больных представлена в табл. 1. Среди больных было 25 пациентов мужского и 28 женского пола в возрасте от 1,5 до 44 лет, 45 детей (до 18 лет) и 8 взрослых. Использовали следующую схему терапии иИЛ1: канакинумаб вводили подкожно в дозе 2–5 мг/кг, или 150 мг на введение, каждые 4 или 8 нед, анакинру – подкожно 1–5 мг/кг, или 100 мг/сут, ежедневно. Этанерцепт (ЭТЦ) вводили подкожно в дозе 0,4–0,8 мг/кг 1–2 раза в неделю, адалимумаб (АДА) – подкожно 20–40 мг 1 раз в 2 нед. Тоцилизумаб (ТЦЗ) назначали внутривенно в дозе 8–12 мг/кг 1 раз в 2–4 нед. Длительность заболевания на момент начала лечения варьировалась от 1 года до 44 лет. Продолжительность терапии ГИБП у больных с АВЗ составила от 1 мес до 12 лет.

**Результаты.** Из 158 пациентов с мАВЗ 53 (33,5%) получили лечение ГИБП. До их назначения у большинства больных имелись воспалительные проявления (табл. 2), среди которых преобладали лихорадка и кожные высыпания, суставные симптомы (артралгии или артриты – у 79,2%). Поражение органов зрения выявлено почти у половины больных в виде конъюнктивита и/или увеита, кератопатии (преиму-

Таблица 1. Характеристика пациентов с мАВЗ, получающих ГИБП  
Table 1. Characteristics of patients with mAID, who received bDMARDs

Показатель	FMF	CAPS	Диагноз TRAPS	HIDS/MKD	Всего
Число больных, n (%)	12 (22,6)	26 (49,1)	12 (22,6)	3 (5,7)	53 (33,5)
Пол, мужской/женский, n (%)	7/5	12/14	6/6	0/3	25/28
Возраст, годы	4,5–38	1,5–44	4,5–21	4–17	–
Длительность заболевания	1 мес – 15,5 года	1,5–44 года	3 мес – 21 год	3,5–15,5 года	–
ЭТЦ*, n (%)	3 (25,0)	–	1 (8,3)	–	4 (7,5)
АДА*, n (%)	2 (16,7)	–	1 (8,3)	–	3 (5,7)
ТЦЗ*, n (%)	1 (8,3)	2 (7,7)	3 (25,0)	1 (33,3)	7 (13,2)
Канакинумаб, n (%)	8 (66,7)	20 (76,9)	9 (75,0)	1 (33,3)	38 (71,7)
Анакинра <sup>#</sup> , n (%)	1 (8,3)	8 (30,8)	–	1 (33,3)	10 (18,9)

\*Показания FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD не зарегистрированы в Российской Федерации. <sup>#</sup>В Российской Федерации зарегистрировано только показание CAPS.

\*Indications for FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD are not registered in the Russian Federation. <sup>#</sup>In the Russian Federation, only indication for CAPS is registered.

шественно при CAPS и TRAPS – 76,9 и 33,3% пациентов соответственно). Гастроинтестинальные симптомы (боль в животе, тошнота, рвота) имелись у половины пациентов, в основном с FMF и TRAPS. Не так часто (20,8%) обнаруживались нарушения слуха в виде нейросенсорной тугоухости (у 38,5% больных CAPS). Встречались также более редкие симптомы: афтозные элементы в ротовой полости, лимфаденопатия, проявления со стороны ЦНС, сердечно-легочной системы (СЛС) и другие органичные нарушения.

До начала терапии ГИБП большинство пациентов получали симптоматическое лечение или традиционную противоревматическую терапию (табл. 3). Половина больных нуждалась в назначении глюкокортикоидов – ГК (чаще с это были пациенты с CAPS и TRAPS), около 1/3 при-

нимали колхицин (практически все больные FMF). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) использовались у 69,8% пациентов: у 22,6% – метотрексат (МТ), реже – другие противоревматические препараты (гидрохлорохин, циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфан, сульфасалазин). Если эффективность этих препаратов была недостаточной или отсутствовала, назначали биологическую терапию.

Среди биологических препаратов наиболее часто применяли иИЛ1 (90,6%): канакинумаб (у 38 пациентов) и анакинру (у 10). Эти два препарата получали большинство пациентов с CAPS, 2/3 – с TRAPS и колхицинрезистентной FMF (см. табл. 1, рис. 1 и 2). У 7 пациентов с CAPS, леченных анакинрой, после достижения положительного ответа

Таблица 2. Клинические проявления у пациентов с мАВЗ до назначения ГИБП, n (%)  
Table 2. Clinical manifestations in patients with mAID before bDMARDs administration, n (%)

Признак	FMF (n=12)	CAPS (n=26)	Диагноз TRAPS (n=12)	HIDS (n=3)	Всего (n=53)
Лихорадка	12 (100)	25 (96,2)	12 (100)	3 (100)	52 (98,1)
Поражение кожи	8 (66,7)	26 (100)	11 (91,7)	1 (33,3)	46 (86,8)
Стоматит	4 (33,3)	9 (34,6)	1 (8,3)	1 (33,3)	15 (28,3)
Афты гениталий	0	3 (11,5)	0	0	3 (5,7)
Поражение ЖКТ	11 (91,7)	6 (23,1)	10 (83,3)	1 (33,3)	28 (52,8)
Поражение СЛС	7 (58,3)	1 (3,8)	3 (25)	0	11 (20,8)
Поражение ЦНС	1 (8,3)	8 (30,8)	4 (33,3)	1 (33,3)	14 (26,4)
Артриты/артралгии	11 (91,7)	20 (76,9)	10 (83,3)	1 (33,3)	42 (79,2)
Лимфаденопатия	0	10 (38,5)	5 (41,7)	2 (66,7)	17 (32,1)
Поражение глаз	1 (8,3)	20 (76,9)	4 (33,3)	0	25 (47,2)
Нарушение слуха	0	10 (38,5)	1 (8,3)	0	11 (20,8)

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3. Терапия, которую получали пациенты с мАВЗ до назначения ГИБП, n (%)  
Table 3. Therapy of patients with mAID before bDMARDs administration, n (%)

Препарат	FMF (n=12)	CAPS (n=26)	Диагноз TRAPS (n=12)	HIDS (n=3)	Всего (n=53)
ГК	4 (33,3)	13 (50)	9 (75)	–	26 (49,1)
МТ	3 (25)	5 (19,2)	3 (25)	1 (33,3)	12 (22,6)
Гидроксихлорохин	–	2 (7,7)	1 (8,3)	–	3 (5,7)
Циклоспорин	1 (8,3)	1 (3,8)	1 (8,3)	1 (33,3)	4 (7,5)
Колхицин*	12 (100)	1 (3,8)	3 (25)	–	16 (30,2)
Циклофосфан	–	–	1 (8,3)	–	1 (1,9)
Сульфасалазин	1 (8,3)	–	–	–	1 (1,9)

\*В Российской Федерации зарегистрировано только показание FMF.

\*Only indication for FMF is registered in the Russian Federation.

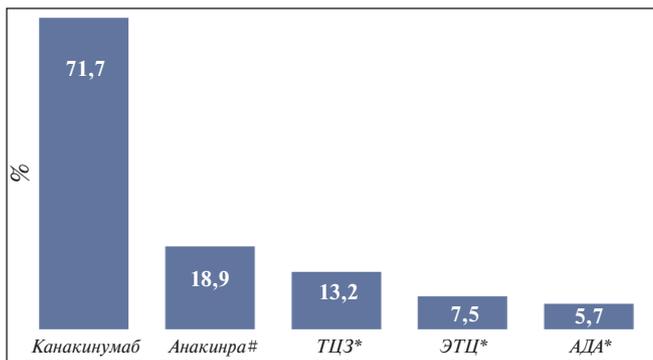


Рис. 1. Частота применения различных ГИБП у пациентов с мАВЗ. Здесь и на рис. 2: # – в Российской Федерации зарегистрировано только показание CAPS; \* – показания FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD не зарегистрированы в Российской Федерации

Fig. 1. Frequency of use of various bDMARDs in patients with mAID. Here and in Fig. 2: # – only indication for CAPS is registered in the Russian Federation; \* – indications for FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD are not registered in the Russian Federation

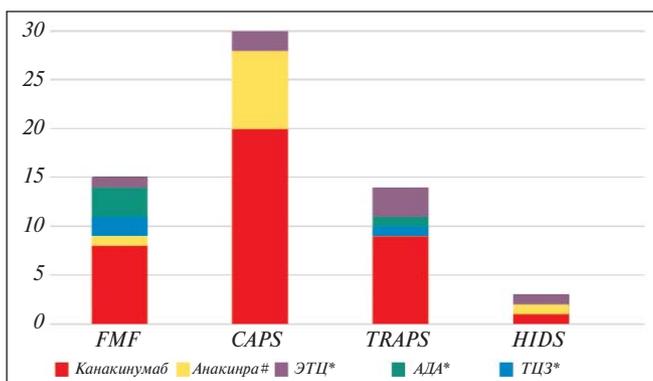


Рис. 2. Спектр и частота использования ГИБП у пациентов с основными мАВЗ

Fig. 2. Spectrum and frequency of bDMARDs usage in patients with major mAID

проведено переключение на канакинумаб с сохранением полной эффективности. Реже использовались ТЦЗ: у 7

(13,2%) больных и ингибиторы ФНОα – иФНОα: АДА – у 3 (5,7%) и ЭТЦ – у 4 (7,5%), которые в большинстве случаев назначали при FMF.

На фоне лечения иИЛ у всех пациентов с мАВЗ уже в первые несколько дней отмечено статистически значимое клиническое улучшение: нормализация самочувствия, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи (рис. 3), уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или значительная положительная динамика глазных симптомов (рис. 4), субъективное улучшение слуха и аудиограммы (при динамическом контроле у пациентов с CAPS), снижение уровня острофазовых маркеров во всех случаях.

У тяжелого больного CINCA/NOMID (длительность заболевания на момент диагностики – 17 лет, значительное отставание в росте, физическом и психическом развитии) на фоне 5-летней терапии отмечены полное купирование воспалительных проявлений, увеличение роста на 14 см, появление и формирование отсутствовавших вторичных половых признаков, улучшение когнитивных функций, социальной адаптации.

У всех пациентов удалось полностью отменить ГК, что привело к исчезновению проявлений медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга. Эффект терапии сохранился у всех пациентов. Исключением явились пациентка с TRAPS (пропущена очередная инъекция препарата) и упомянутый выше пациент с тяжелым CAPS (CINCA/NOMID), у которых впоследствии возникли рецидивы заболевания. У пациента с тяжелым CAPS интервал между введениями канакинумаба был сокращен с 8 до 4 нед. У обоих пациентов наблюдалось полное восстановление эффективности терапии.

В целом переносимость терапии была хорошей. У 2 пациентов с мАВЗ регистрировались нежелательные явления (НЯ). У девочки с MWS отмечено повторное появление кожных изменений в виде кольцевидной гранулемы, которые после детального обследования и исключения всех возможных причин были расценены как грибковая инфекция. На фоне антигрибковой терапии зафиксировано улучшение, временно приостановленное лечение канакинумабом было продолжено. У больного TRAPS на фоне первых трех инъекций канакинумаба отмечался рецидивирующий фурункулез, расцененный как НЯ терапии этим препаратом. Проведено стандартное лечение фурункулеза, который в



**Рис. 3.** Кожные высыпания у пациентки с CAPS до (а–г) и на фоне терапии иИЛ1 (д–ж)  
**Fig. 3.** Skin rashes in a patient with CAPS before (a–г) and during iIL1 therapy (д–ж)

дальнейшем не рецидивировал. У 1 пациента с MWS через 1,5 года лечения, после контакта с больным туберкулезом и положительного диаскинтеста, ГИБП отменен, назначена профилактическая противотуберкулезная терапия с последующим возобновлением лечения иИЛ1. Других НЯ не выявлено. Все остальные пациенты продолжают прием канакинумаба до настоящего времени. Максимальная длительность лечения составляет 12 лет.

Мы также наблюдали пациентов, которые перенесли COVID-19, у них отмечалось нетяжелое течение инфекции на фоне применения иИЛ1, не потребовалось отмены или изменения режима введения препарата

Терапию иФНО $\alpha$  назначали пациентам с АВЗ значительно реже (5,7–7,5% случаев), преимущественно при FME, ассоциированной с хроническим течением артрита, что согласуется с данными литературы [6, 8, 9], а ТЦЗ (13,2%) использовали при CAPS и TRAPS, во всех случаях наблюдалась хорошая эффективность (см. табл. 1). Переносимость ГИБП также была удовлетворительной у всех пациентов, не отмечено развития НЯ и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Однако делать какие-либо выво-



**Рис. 4.** Глазные проявления (конъюнктивит) у пациентки с CAPS до (а, б) и на фоне терапии иИЛ1 (в)  
**Fig. 4.** Ocular manifestations (conjunctivitis) in a patient with CAPS before (a, б) and during iIL1 therapy (в)

ды об эффективности и переносимости иФНО $\alpha$  и иИЛ6 при МАВЗ преждевременно из-за малого числа пациентов и отсутствия данных рандомизированных клинических исследований.

**Обсуждение.** Высокий воспалительный статус при АВЗ, наличие проявлений со стороны разных органов и систем, а также формирование серьезных осложнений, таких как амилоидоз и другие органые нарушения, являются поводом для назначения активной противовоспалительной терапии.

Появление в последние десятилетия ГИБП привело к большому прогрессу в лечении АВЗ, позволило изменить течение заболевания, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. В нашем исследовании лидирующие позиции заняли иИЛ1, которые с успехом применялись у подавляющего большинства пациентов с МАВЗ. Особенно высокая эффективность такой терапии отмечена при CAPS и TRAPS, что согласуется с данными А. Soriano и соавт. [12] и J.В. Kuemmerle-Deschner и соавт. [13]. Обобщенный отечественный опыт использования у пациентов с МАВЗ иИЛ1, прежде всего канакинумаба, свидетельствует о его хорошей эффективности и переносимости. Сведения о применении биологической терапии при FME, HIDS и TRAPS ограничены, однако очевидна высокая эффективность и безопасность иИЛ1 и у этой группы пациентов. Наш опыт применения иИЛ1 при FME и HIDS/MKD пока не такой большой как, например, при CAPS. Это свидетельствует, с одной стороны, о меньшей потребности в их назначении при FME, поскольку у большинства таких пациентов наиболее эффективным препаратом является колхицин. С другой стороны, редкая встречаемость HIDS/MKD в практике ревматолога и относительно благоприятный прогноз этого заболевания не позволяют оценить истинную эффективность иИЛ1. Однако имеются серии рос-

сийских наблюдений, демонстрирующие весьма успешное их использование у этой категории больных [17].

При лечении иИЛ1 нами не отмечено СНЯ, а имевшиеся НЯ не приводили к полной отмене препаратов.

В настоящее время опыт использования других ГИБП (иФНО $\alpha$  и иИЛ6) у пациентов с периодическими лихорадочными синдромами пока невелик и требует дальнейших исследований. В нашей когорте иФНО $\alpha$  и иИЛ6 получали примерно 10% больных, которые первоначально лечились с диагнозом «системный ювенильный артрит» по принятым схемам, и только в процессе дальнейшего наблюдения, после выявления генетической мутации в соответствующих генах, диагноз у них был изменен. Тем не менее, ввиду положительного ответа, терапию у этих пациентов не меняли. По нашему мнению, эти препараты могут быть использованы в качестве терапии резерва. Мы не назначали ЭТЦ при TRAPS, поскольку имеется зарегистрированный для этой патологии альтернативный препарат – канакинумаб.

Как следует из полученным нами результатов, основанных на опыте реальной клинической практики, патогенетическая терапия была назначена только трети больных с МАВЗ, что отражает персонализированный подход к их курации. Необходимость лечения у таких пациентов обусловлена тяжестью течения болезни и развитием осложнений, нередко связанных с типом и пенетрантностью мутации. Для большинства пациентов с МАВЗ терапия, в частности иИЛ1, является безальтернативной, пожизненной. Проблема обеспечения пациентов этими высокоэффективными, но дорогостоящими препаратами после инициации терапии в федеральном центре требует более пристального внимания государства.

**Заключение.** Таким образом, на основании серии проведенных ранее исследований и опыта лечения нашей когорты пациентов можно сделать вывод, что в настоящее время иИЛ1 являются препаратами первой линии терапии МАВЗ среди ГИБП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1141-9; quiz 1150-1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016.
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
- Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин -1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):62-71. [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin -1 as an inflammatory mediator and therapeutic target. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(3):62-71. (In Russ.).]
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(1):60-77. (In Russ.).]
- Hansman S, Lainka E, Horneff G, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Feb 17; 18(1):17. doi: 10.1186/s12969-020-0409-3.
- 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..
- Gattorno M, Obici L, Meini A, et al. Efficacy and safety of Canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan; 64(1):321-2; author reply 322-3. doi: 10.1002/art.33397.
- 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.
- Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May; 72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
- Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of auto-inflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-19. doi: 10.1056/NEJMoal706314.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22.
- Soriano A, Soriano M, Espinosa G, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865. eCollection 2020.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):689-96. doi: 10.1093/rheumatology/kev416. Epub 2015 Dec 14.
- Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. *RMD Open*. 2021 May;7(2):e001663. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001663.
- Kuemmerle-Deschner J, Gautam R, George A, et al. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001227. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001227.
- De Benedetti F, Frenkel J, Calvo I, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency and TNF receptor-associated periodic syndrome: 40 week results from the pivotal phase 3 umbrella cluster trial. *Arthritis Rheum* 2016; 68:4369-71.
- Козлова АЛ, Варламова ТВ, Зимин СБ и др. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016;15(1):46–53. [Kozlova AL, Varlamova TV, Zimin SB, et al. Experience in the management of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency syndrome). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016; 15(1):46–53. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021

**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.

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

# Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные

Егорова О.Н.<sup>1</sup>, Голоева Р.Г.<sup>1</sup>, Абдулганиева Д.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

<sup>2</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

**Цель исследования** — изучить клинические и лабораторные особенности узловой эритемы (УЭ) в когорте больных COVID-19, направленных в ревматологический центр.

**Пациенты и методы.** В течение 2020–2021 гг. исследован 21 пациент (18 женщин и 3 мужчины, средний возраст 43,2±11,4 года) с УЭ и полиартралгиями/артритами. В зависимости от времени развития УЭ и суставного синдрома, ассоциированных с COVID-19, пациенты были разделены на три группы: 1) до 4 нед — острый COVID (симптомы, потенциально связанные с инфекцией); 2) от 4 до 12 нед — продолжающийся симптоматический COVID и 3) более 12 нед — постковидный синдром (сохраняющиеся стойкие симптомы, не связанные с альтернативным диагнозом). Всем пациентам проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ суставов и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также (в 9 случаях) патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области узла.

**Результаты и обсуждение.** На основании данных анамнеза COVID-19 в исследуемой когорте имел легкую (у 13 пациентов) и среднюю (у 8) степень тяжести. Двое больных (21 года и 23 лет) с легкой степенью тяжести заболевания на 2-е — 3-и сутки развития респираторного симптома впервые отметили красные болезненные (45 мм по визуальной аналоговой шкале) узлы на голених и полиартралгии. У 9 (52,3%) пациентов, преимущественно с легким течением, аналогичные изменения кожи выявлены через 24,5±7,6 сут после купирования активного COVID-19, т. е. в период продолжающегося симптоматического COVID. У 8 (38%) пациентов, в том числе у 6 со средней степенью тяжести болезни, узлы возникали через 85,6±12,3 сут, что соответствовало постковидному синдрому.

На момент осмотра жалобы на кожные высыпания и боль в суставах предъявляли 100 и 71,4% пациентов соответственно. Одышка, слабость, кашель, потливость и миалгии беспокоили 67% больных. Повышение температуры тела до субфебрильной наблюдалось у 5 (24%) пациентов, преимущественно при продолжающемся симптоматическом COVID (3 больных). В подавляющем большинстве случаев (86%) УЭ располагалась на передней и латеральной поверхностях голених, реже — на задней и медиальной поверхностях. Примечательно, что поражение более 50% поверхности нижних и верхних конечностей ассоциировалось с количеством узлов ( $p < 0,02$ ), уровнем СРБ ( $p < 0,03$ ) и постковидным синдромом ( $p < 0,2$ ). У 15 (71,4%) больных имелись признаки артралгий, преимущественно голеностопных (80%) и коленных (53,3%) суставов.

При лабораторном исследовании медиана СОЭ составила 34 [12; 49] мм/ч, уровня СРБ — 9 [2; 32] мг/л. Результаты полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 были негативными у всех пациентов. В 100% случаев выявлены антитела IgG и в 52,3% — IgM к вирусу SARS-CoV-2. При КТ органов грудной клетки 5% поражения легких определялось у 43% больных, от 5 до 25% — у 57,1%, из них у 8 (38%) больных с постковидным синдромом. При патоморфологическом исследовании узлов отмечены признаки септального панникулита.

**Заключение.** При развитии УЭ, ассоциированной с SARS-CoV-2, важно вовремя заподозрить постинфекционное проявление на основании клинической картины заболевания и определить объем дальнейшего обследования и адекватное лечение.

**Ключевые слова:** пост-COVID; септальный панникулит; узловая эритема; поражение суставов.

**Контакты:** Ольга Николаевна Егорова; [onegorova@yandex.ru](mailto:onegorova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Егорова ОН, Голоева РГ, Абдулганиева ДИ. Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные. Современная ревматология. 2021;15(4):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37

## Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data

Egorova O.N.<sup>1</sup>, Goloeva R.G.<sup>1</sup>, Abdulganieva D.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia

**Objective:** to study the clinical and laboratory features of erythema nodosum (EN) in a cohort of patients with COVID-19 referred to a rheumatological center.

**Patients and methods.** During 2020–2021 years 21 patients (18 women and 3 men, mean age 43.2±11.4 years) with EN and polyarthralgia/arthritis were examined. Depending on the time of EN and articular syndrome associated with COVID-19 development, patients were divided into three groups: 1) up to 4 weeks — acute COVID (symptoms potentially associated with infection); 2) from 4 to 12 weeks — ongoing

ing symptomatic COVID and 3) more than 12 weeks – post-COVID syndrome (persistent symptoms not associated with an alternative diagnosis). All patients underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, including ultrasound of the joints and chest computed tomography (CT), as well as pathomorphological examination of skin and subcutaneous adipose tissue from the site of the node (in 9 cases).

**Results and discussion.** Based on the anamnesis data, COVID-19 in the study cohort had mild (in 13 patients) and moderate (in 8) severity. Two patients (21 years old and 23 years old) with mild severity of the disease noted red painful (45 mm on the visual analogue scale of pain) nodes on the legs and polyarthralgia for the first time on the 2nd – 3rd day from respiratory symptoms onset. In 9 (52.3%) patients, mainly with a mild course, similar skin changes were detected  $24.5 \pm 7.6$  days after active COVID-19 relieve, i.e. during the period of ongoing symptomatic COVID. In 8 (38%) patients, including 6 with moderate severity of the disease, the appearance of nodes was noted after  $85.6 \pm 12.3$  days, which corresponded to the post-COVID syndrome.

At the time of examination, complaints of skin rashes and joint pain were reported in 100 and 71.4% of patients, respectively. 67% of patients had shortness of breath, weakness, cough, sweating and myalgia. Subfebrile fever had 5 (24%) patients, mainly with ongoing symptomatic COVID (3 patients). In the overwhelming majority of cases (86%), EN was located on the anterior and lateral surfaces of shins, less often on the posterior and medial surfaces. It is noteworthy that the affection of more than 50% of the surface of the lower and upper extremities was associated with the number of nodes ( $p < 0.02$ ), the level of CRP ( $p < 0.03$ ) and the presence of post-COVID syndrome ( $p < 0.2$ ). Fifteen (71.4%) patients had arthralgias, mainly of ankle (80%) and knee (53.3%) joints.

Laboratory abnormalities included: median ESR was 34 [12; 49] mm/h, CRP level – 9 [2; 32] mg/l. The results of the polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 were negative in all patients. In 100% of cases IgG antibodies to SARS-CoV-2 were detected and in 52.3% – IgM antibodies. On chest CT 5% lung affection was detected in 43% of patients, 5–25% lesion in 57.1% of patients, 8 (38%) of whom were with post-COVID syndrome. Pathomorphological examination of the nodes showed signs of septal panniculitis.

**Conclusion.** When EN, associated with SARS-CoV-2 appears it is important to suspect a post-infectious manifestation in time, based on the clinical picture of the disease and to determine the scope of further examination and adequate treatment.

**Key words:** post-COVID; septal panniculitis; erythema nodosum; joint affection.

**Contact:** Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

**For reference:** Egorova ON, Goloeva RG, Abdulganieva DI. Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, сопровождается беспрецедентной заболеваемостью и высокой летальностью. Персистенция поражения многих систем, включая суставы и кожу [1–3], или развитие новых симптомов после респираторного симптома COVID-19 является общепризнанной проблемой [4, 5]. В настоящее время принято выделять острую инфекцию, или острый COVID, когда симптомы заболевания определяются в течение 4 нед; продолжающийся симптоматический COVID длительностью от 4 до 12 нед и постковидный синдром, характеризующийся сохраняющимися более 12 нед и не связанными с альтернативным диагнозом симптомами, появившимися во время или после перенесенного COVID-19 [6–10].

Поражение опорно-двигательной системы отмечается при многих вирусных инфекциях, спектр которых варьируется от артралгий до хронического артрита [11]. Так, суставной синдром может быть вызван гепатитом С и несколькими эндемичными альфа-вирусами (такими как вирусы Чикунгунья, Росс-Ривер, Барма Форест, Синдбис, О'ньонг'ньонг и Маяро), моноартрит – парвовирусом В19 или краснухой [11]. Напротив, при коронавирусах обычно возникают артралгии и миалгии, у пациентов с COVID-19 они отмечаются соответственно в 15 и 44% случаев [12–14].

Истинная частота кожных проявлений при COVID-19 неизвестна, но некоторые авторы отмечают, что при этой инфекции частота развития экзантемы, livedo reticularis, urticarial, retchial и maculopapular составляет до 20,4% [2, 15, 16], что, как полагают, связано с микроэмболическим поражением сосудов [17].

Дерматологические изменения встречаются на разных стадиях воспалительного процесса и не коррелируют с тяжестью заболевания [15]. Однако M. Gottlieb и B. Long [18] сообщили о случаях поражения кожи через несколько дней

после появления респираторного симптома, что, вероятно, обусловлено воздействием вируса через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который присутствует во многих органах, включая кожу [2].

Одним из уникальных сочетаний поражения суставов и кожи с подкожной жировой клетчаткой (ПЖК), обусловленных преимущественно инфекционным триггером, является септальный панникулит в виде узловатой эритемы (УЭ). Этот синдром панникулита представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа, возникающую в результате различных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беременность, злокачественные новообразования и др.) [19].

УЭ чаще встречается у женщин, независимо от возраста [20, 21]. Хотя УЭ – нередкое заболевание с выразительной клинической картиной, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции его этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии.

УЭ характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до 5) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся преимущественно на голенях, реже на бедрах и предплечьях. Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи – от бледно-красной до желто-зеленой («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов [19–21].

В литературе, несмотря на значительное количество наблюдений COVID-19, имеются единичные описания случаев УЭ, обусловленной данной инфекцией [22–24]. Учитывая отсутствие информации о прогностической значимости

и течения УЭ у пациентов с COVID-19, несомненный интерес представляет изучение этого синдрома в когорте пациентов ревматологического центра.

**Цель исследования** — изучение клинических и лабораторных особенностей УЭ у больных COVID-19, направленных в ревматологический центр.

**Пациенты и методы.** В исследование включен 21 пациент (18 женщин и 3 мужчин, средний возраст  $43,2 \pm 11,4$  года) после перенесенного COVID-19, находившийся на амбулаторном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020–2021 гг. Большинство пациентов обратились в клинику института по поводу болезненных воспалительных узлов на верхних или нижних конечностях и суставного синдрома с направительным диагнозом «узловая эритема» или «панникулит».

У всех участников исследования получено информированное согласие на участие в нем.

В зависимости от времени развития УЭ и суставного синдрома, ассоциированных с COVID-19, в соответствии с классификациями T. Greenhalgh и соавт. [6], A.T. Chan и соавт. [7], M. Dani и соавт. [8] и W. Shah и соавт. [10] выделены следующие периоды заболевания: до 4 нед — потенциально связанный с инфекцией; от 4 до 12 нед — продолжающийся симптоматический COVID (постострый COVID) и более 12 нед — постковидный синдром (длительный COVID) со стойкими и не связанными с альтернативным диагнозом симптомами.

При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя.

Лабораторные и инструментальные исследования, выполненные в соответствии с единым алгоритмом, включали: стандартные клинические методы, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), определение уровня антител IgG и IgM к SARS-CoV-2, вирусу иммунодефицита человека, а также гепатитов В и С, антистрептолизина О, антител IgG и IgM к *Herpesviridae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, уровня АПФ, сывороточной концентрации  $\alpha_1$ -антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы, СРБ, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к Scl-70, ревматоидного фактора, IgM, IgA, IgG, IgG4. Кроме того, проводили туберкулиновую кожную пробу, УЗИ суставов и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. У 9 пациентов с атипичной кожной карти-

ной УЭ потребовалось патоморфологическое исследование биоптатов кожи и ПЖК из области узла.

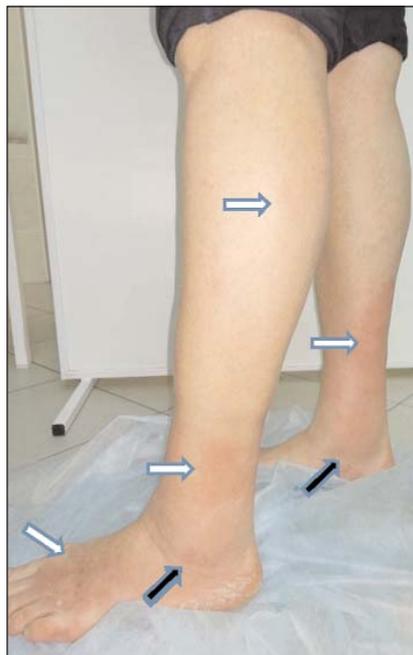
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По данным анамнеза в исследуемой когорте инфекция COVID-19 имела легкое (у 13 пациентов) и средней степени тяжести (у 8) течение. Двое больных (21 года и 23 лет) с легкой степенью тяжести заболевания на 2-е — 3-и сутки развития респираторного синдрома впервые отметили красные болезненные (45 мм по ВАШ боли) узлы на голенях и полиартралгии. У 9 (52,3%) пациентов, также преимущественно с легкой степенью заболевания, аналогичные изменения кожи и ПЖК выявлены через  $24,5 \pm 7,6$  сут после купирования активной коронавирусной инфекции, т. е. в период продолжающегося симптоматического COVID [6, 10]. У 8 (38%) пациентов, в том числе у 6 со средней степенью тяжести болезни, узлы возникли через  $85,6 \pm 12,3$  сут, что соответствовало постковидному синдрому [7, 8, 10]. В первые 3 нед заболевания полиартралгии и артрит, в основном голеностопных и/или коленных суставов, выявлены в 38 и 19% случаев соответственно, тогда как в период продолжающегося симптоматического COVID — в 57,1 и 38%. У 7 (33,3%) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ. Медиана продолжительности поражения суставов составляла 1,2 [0,2; 3,2] мес. Статистически значимых различий в развитии УЭ и поражения суставов в зависимости от возраста и гендерных особенностей не выявлено.

На момент осмотра жалобы на кожные высыпания и боль в суставах предъявляли 100 и 71,4% пациентов соответственно. Одышка, слабость, кашель, потливость и миалгии беспокоили 67% больных. Повышение температуры тела до субфебрильной отмечено у 5 (24%) пациентов, преимущественно в период постострого COVID (3 больных).

В подавляющем большинстве случаев (86%) УЭ располагалась на передней и латеральной поверхностях голени, реже — на задней и медиальной поверхностях (рис. 1). У 38% больных УЭ локализовалась на бедрах, у 28,5% — на предплечьях. В 67% случаев имелся симметричный характер высыпаний. Размер узлов составлял от 1,5 до 10 см, их среднее число —  $11,4 \pm 7,2$ . У 43% больных узлы сливались в конгломераты. Интенсивность боли по ВАШ достигала  $42,6 \pm 19,4$  мм. Примечательно, что поражение более 50% поверхности нижних и верхних конечностей ассоциировалось с количеством узлов ( $p < 0,02$ ), уровнем СРБ ( $p < 0,03$ ) и постковидным синдромом ( $p < 0,2$ ).

Признаки поражения суставов имелись у 15 (71,4%) больных: артрал-



**Рис. 1.** Пациентка М., 54 лет, распространенная УЭ (белые стрелки) и пролиферация голеностопных суставов (черные стрелки) при постостром COVID

**Fig. 1.** Patient M., 54 years old, with post-acute-COVID, widespread EN (white arrows) and proliferation of the ankle joints (black arrows)

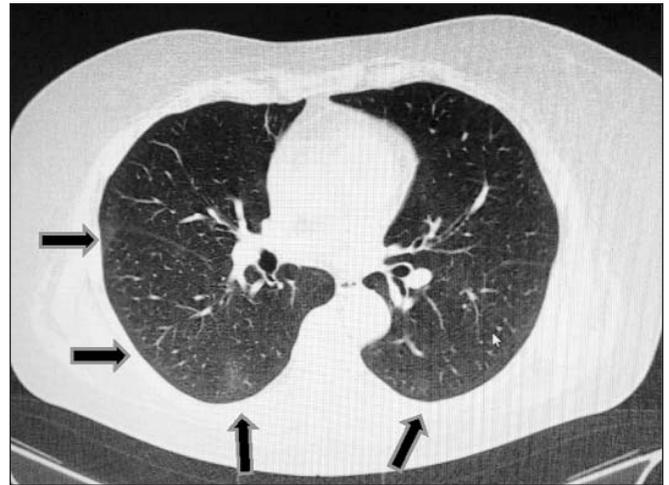
гии голеностопных суставов – у 80%, коленных – у 53,3%, лучезапястных – у 27%, плечевых – у 27% и мелких суставов кистей – у 13,3%. Периартикулярные изменения голеностопных и коленных суставов выявлены в 73,3 и 33,3% наблюдений соответственно. У 38% больных поражение суставов было асимметричным. Интенсивность боли в суставах по ВАШ составила в среднем  $48,3 \pm 21,6$  мм. Миалгии носили, как правило, интермиттирующий и симметричный характер. Значимых различий в поражении суставов в зависимости от периода COVID-19 не обнаружено, что, вероятно, обусловлено малой выборкой больных.

При лабораторном исследовании медиана СОЭ равнялась 34 [12; 49] мм/ч, уровня СРБ – 9 [2; 32] мг/л. Примечательно, что уровень СРБ, в 2 раза превышавший норму, ассоциировался с числом узлов ( $p < 0,02$ ), преимущественно у больных со сливным характером высыпаний ( $p < 0,05$ ) и суставным синдромом ( $p < 0,03$ ), у всех больных с постковидным синдромом. В единичных наблюдениях отмечалось повышение содержания трансаминаз. Уровень простого и ионизированного кальция, как и все иммунологические показатели, был в пределах нормы. Ни у одного больного не выявлен повышенный уровень АПФ. В общем анализе мочи патологических изменений не обнаружено. Результаты пробы Манту или диаскинтеста во всех случаях были отрицательными. У всех пациентов результаты ПЦР на SARS-CoV-2 были негативными. В 100% наблюдений выявлены антитела IgG и в 52,3% – IgM к вирусу SARS-CoV-2. У 29% больных отмечено повышение в 2,5 раза уровня антител IgG при отсутствии антител IgM к *Herpesviridae*. В 19% случаев был повышен титр антистрептолизина-О до 400 Ед/мл. Увеличения уровня антител IgG и IgM к вирусу иммунодефицита человека, гепатитам В и С, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* не зарегистрировано.

При УЗИ суставов признаки артрита не выявлены, имелись периартикулярные изменения в области голеностопных и коленных суставов. При КТ органов грудной клетки в 100% случаев определялись характерные признаки COVID-19: уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно округлой формы, различной протяженности с очагами консолидации, в периферических и кортикальных отделах (рис. 2). У 62% больных диагностировано  $\leq 3$  очага уплотнений по типу «матового стекла» с максимальным размером  $< 3$  см. У 8 (38%) больных отмечалось до 4 участков уплотнений по типу «матового стекла» диаметром  $< 5$  см в сочетании с очагами консолидации. Количественное увеличение внутригрудных лимфатических узлов выявлено у 3 (14,2%) больных. Вовлечение в патологический процесс  $< 5\%$  легких отмечено у 43% больных, а от 5 до 25% – у 57,1%, из них у 8 больных с постковидным синдромом.

По данным патоморфологического исследования узлов во всех 9 случаях отмечены признаки септальной панникулита: воспаление соединительнотканых септ с густой инфильтрацией из мелких лимфоцитов (80%) и скопление эпителиоидных клеток (гранулема Мишера).

Перед обращением в НИИР им. В.А. Насоновой 38% больных получали антибиотики, 43% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), преимущественно ибупрофен, и 23,8% – глюкокортикоиды (ГК) в дозе  $> 8$  мг/сут. В 75% случаев такая терапия оказалась неэффективной. После установления диагноза УЭ лечение зависело



**Рис. 2.** КТ органов грудной клетки при длительном COVID-19. Уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно округлой формы и различной протяженности (стрелки)

**Fig. 2.** Chest CT scan in patient with prolonged COVID-19. Lung tissue «glass opacity» lesions, predominantly round shaped of varying length (arrows)

от выраженности клинических, лабораторных симптомов и данных КТ органов дыхания. Все больные принимали этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг/сут) и токоферола ацетат (400 мг/сут), 71,4% пациентов – НПВП, как правило, ингибиторы циклооксигеназы 2. В 57,1% случаев проводилась терапия гидроксихлорохином (600 мг/сут), в 43% – ГК. Через  $4,7 \pm 1,2$  нед положительная динамика со стороны легких и клинико-лабораторных показателей наблюдалась у 18 (86%) пациентов. У 3 (14,2%) больных сохранялись рецидивирующая УЭ и артралгии в области голеностопных суставов, что потребовало коррекции терапии с включением гидроксихлорохина и ГК по 4 мг/сут.

**Обсуждение.** В настоящее время становится все более очевидным, что многие пациенты, выздоровевшие после острой фазы инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, имеют циклические стойкие симптомы [25]. Они варьируются от кашля и одышки до усталости, головной боли, поражения кожи, сердечбиения, боли в груди и суставах, физических ограничений, депрессии и бессонницы и затрагивают людей разного возраста. Нет ничего нового в том, что у тяжелых больных функциональные ограничения часто сохраняются в течение длительного времени после выписки из больницы, во многих случаях – на протяжении ряда лет. Последствия COVID-19 могут отмечаться у некоторых пациентов более 6 мес, что представляет серьезную проблему для здравоохранения [26].

В нашем исследовании развитие УЭ и суставного синдрома было ассоциировано с тремя периодами COVID-19 [6–8]: у 2 пациентов – с потенциально связанным с инфекцией; у 11 – с продолжающимся симптоматическим COVID и у 8 – с постковидным синдромом. Однако в марте 2021 г. С. Fernandez-de-las-Penas и соавт. [9] представили новую классификацию развития пост-COVID-симптомов и синдромов в зависимости от времени: потенциально связанные с инфекцией симптомы – до 4–5-й недели; пост-COVID-симптомы («post-COVID symptoms») – с 5-й по 12-ю неделю; длительные пост-COVID-симптомы («long post-COVID

symptoms») — с 12-й по 24-ю неделю и стойкие пост-COVID-симптомы («persistent post-COVID symptoms»), длящиеся более 24 нед. Согласно данной классификации, у большинства наших пациентов симптомы возникли в острый (у 10) и длительный (у 7) пост-COVID-периоды, а стойкие пост-COVID-симптомы выявлены только 1 больного. Таким образом, развитие УЭ и вовлечение в воспалительный процесс суставов фиксировались максимально от 3—5 до 12 нед в пост-COVID-период. Полученный результат согласуется с выводом работы В. Лага и соавт. [27], которые отметили значительное ухудшение состояния пациентов в течение 5 нед после заражения.

Несмотря на различные временные рамки пост-COVID, наши данные подтверждают версию S. Recalcati [15], что развитие дерматологических изменений не зависит от стадии инфекции. Однако другие авторы наблюдали возникновение УЭ в течение первых 2–8 дней после появления респираторного синдрома [22–24].

Неоднозначно мнение исследователей о формировании суставного синдрома с преимущественным вовлечением голеностопных и коленных суставов, ассоциированного с COVID-19. Одни авторы отмечают возникновение реактивного артрита на 8–15-й день заболевания [28–30], другие сообщают о случаях развития артрита коленного сустава и двустороннего артрита голеностопных суставов через несколько дней после разрешения COVID-19 [31, 32]. Наши результаты не исключают появления реактивного артрита в первые 3 нед болезни, но в 57,1% случаев поражение суставов зафиксировано в пост-COVID-период.

Интересные данные мы получили при анализе степени тяжести заболевания и течения постинфекционных симптомов. Как следует из анамнеза, в 62% случаев заболевание соответствовало легкой и в 38% — средней степени тяжести, что ассоциировалось с КТ-признаками вовлечения в патологический процесс легких: <5% поражения — у 43% больных и от 5 до 25% — у 57,1%. Большинство пост-COVID-симптомов, таких как УЭ, боль в суставах и мышцах, слабость, можно классифицировать как легкие [33]. Таким образом, наблюдалась связь между тяжестью течения COVID-19 и постсимптомами болезни. Аналогичные результаты получены М. Камал и соавт. [33] при анализе 287 пациентов с COVID-19.

В настоящее время в МКБ-10 внесены дополнения в связи с появлением новых данных, касающихся течения и последствий COVID-19. Добавлены коды U08.9 — ранние

эпизоды коронавирусного заболевания как подтвержденного, так и потенциального, влияющие на здоровье человека, и U09.9 — состояние после перенесенного COVID-19.

Возникновение мультиорганных осложнений тоже не является неожиданным, учитывая, что COVID-19 инициирует развитие многих иммунных реакций [34]. Известно, что инфицирование SARS-CoV-2 характеризуется высокими уровнями цитокинов, в том числе интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, 7, 10 и 17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и др., а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8 и пр.) [35, 36]. Впоследствии происходит системная активация клеток воспалительного ответа, сопровождающаяся прогрессирующим нарастанием продукции цитокинов с дальнейшим формированием «порочного круга» [37]. У пациентов с УЭ описаны полиморфизмы генов антагониста рецептора ИЛ1 и ИЛ6 [38, 39], а также высокий уровень ИЛ6 [40], что может привести к большей предрасположенности к развитию синдрома. Повышенный уровень ИЛ17, ключевого цитокина в патогенезе псориатического артрита [35], участвующего и в патогенезе реактивного артрита у больных с COVID-19 [41], вероятно, обусловлен увеличением количества циркулирующих Т-хелперов, ответственных за экспрессию ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ22, ФНО $\alpha$ ) [42].

Выявленные иммунологические нарушения могут сохраняться несколько месяцев, но пока неясно, как это связано с развитием пост-COVID-симптомов. Поэтому представляется интересным применение у данной когорты пациентов вакцины против COVID-19, которая, по-видимому, будет воздействовать на оставшийся вирус или его фрагменты, прерывая разрушительный иммунный ответ или каким-то другим способом «перезагружая» ответ организма.

**Заключение.** Наше сообщение о септальном паникулите, который является проявлением COVID-19, — это лишь маленький фрагмент гораздо более сложной картины заболевания. Для оценки временных периодов, клинических симптомов и терапевтических подходов при этой инфекции требуется координация действий врачей разных специальностей. Задача ревматолога — на основании клинической картины заболевания вовремя заподозрить постинфекционные проявления и определить объем дальнейшего обследования и адекватное лечение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Aug; 16(8):465-70. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z. Epub 2020 Jun 19.
- Li My, Lil, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71-7. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020 Aug 25; 324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Mendelson M, Nel J, Blumberg L, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020 Nov 23;111(1):10-2. doi:10.7196/SAMJ.2020.v111i11.15433.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- Chan AT, Drew DA, Nguyen LH, et al. The Coronavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A call to action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7): 1283-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0606. Epub 2020 May 5.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strate-

- gies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896. Epub 2020 Nov 26.
9. Fernandez-de-las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, et al. Florencio, Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 5; 18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
10. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021 Jan 22; 372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136.
11. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016 Apr;16(2):129-34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
12. Friedman N, Alter H, Hindiyeh M, et al. Human coronavirus infections in Israel: epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses*. 2018 Sep 21;10(10):515. doi: 10.3390/v10100515.
13. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1063-77. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0. Epub 2020 Mar 4.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
15. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19; a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
16. Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-7. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10.
17. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient Livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):700. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.018. Epub 2020 Apr 10.
18. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1715-21. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011. Epub 2020 Jun 6.
19. Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78-83. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in the practice of a dermatovenerologist and internist. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78-83. (In Russ.)].
20. Rebsamen U, Guenova E, Vallelia F. CME: Erythema nodosum. *Praxis (Bern 1994)*. 2017 Sep;106(18):973-9. doi: 10.1024/1661-8157/a002775.
21. Golisch KB, Gottesman SP, Segal RJ. Compression stockings as an effective treatment for erythema nodosum: Case series. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Sep 29;3(4):231-3. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.09.001. eCollection 2017 Dec.
22. Suter P, Mooser B, Pham Huu Thien HP. Erythema nodosum as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7):e236613. doi: 10.1136/bcr-2020-236613.
23. Ordieres-Ortega L, Toledo-Samaniego N, Parra-Virto A, et al. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13658. doi: 10.1111/dth.13658. Epub 2020 Jun 15.
24. Sipfle N, Bridwell RE, Roper J. Erythema nodosum-like rash in a COVID-19 patient: A case report. *Am J Emerg Med*. 2021 Feb;40:227.e1-227.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.063. Epub 2020 Jul 30.
25. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020 Sep 29;95(13):559-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000010640. Epub 2020 Aug 11.
26. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
27. Lara B, Carnes A, F Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):1744-7. doi: 10.1111/ene.14339. Epub 2020 Jun 24.
28. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218281. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281. Online ahead of print.
29. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):192-3. doi: 10.1002/jmv.26296. Epub 2020 Jul 19.
30. De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 4;annrheumdis-2020-218520. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218520. Online ahead of print.
31. Liew IY, Mak TM, Cui L, et al. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol*. 2020 Oct;26(7):295-300. doi: 10.1097/RHU.0000000000001116.
32. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020 Aug;6(2):e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350.
33. Kamal M, Omirah MA, Hussein A, Haitham Saeed H. Assessment and characterization of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3.
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
35. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. Epub 2020 Apr 3.
36. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
38. Amoli MM, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism in Patients With Biopsy-Proven Erythema Nodosum. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2011;29(1 Suppl 64):S131-2. Epub 2011 May 11.
39. Amoli MM, Miranda-Fillooy JA, Fernandez-Diaz ML, et al. Interleukin-6 Promoter Polymorphism at Position -174 in Biopsy-Proven Patients With Erythema Nodosum From a Defined Population. *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun 2008;26(3 Suppl 49):S155-6.
40. De Simone C, Caldarella G, Scaldaferrri F, et al. Clinical, Histopathological, and Immunological Evaluation of a Series of Patients with Erythema Nodosum. *Int J Dermatol*. 2016 May;55(5):e289-94. doi: 10.1111/ijd.13212. Epub 2016 Feb 24.
41. Wendling D, Verhoeven F, Chouk M, Prati C. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine*. 2021 Jan;88(1):105086. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105086. Epub 2020 Oct 27.
42. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):345-6. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/10.07.2021/13.07.2021

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование выполнено в рамках научного исследования «Иновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний» (№0397-2020-0006).

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

The investigation has been conducted within scientific topic «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic diseases» (№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>

Голова Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

## Опыт эффективного использования ингибиторов интерлейкина 6 у больных анкилозирующим спондилитом со вторичным амилоидозом

Эрдес Ш.Ф., Румянцева Д.Г., Агафонова Е.М., Урумова М.М.,  
Старкова А.С., Красненко С.О.

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

В рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ6) тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумумаба при анкилозирующем спондилите (АС), показана их неэффективность. Однако имеются многочисленные данные о том, что ИЛ6 активно участвует в патогенезе данного заболевания. Кроме того, установлена эффективность иИЛ6 у пациентов со вторичным АА-амилоидозом.

**Цель исследования** — проанализировать результаты назначения ТЦЗ при АС, осложненном вторичным АА-амилоидозом.

**Пациенты и методы.** В анализ включено 6 больных АС со вторичным АА-амилоидозом. Все пациенты были мужского пола, позитивные по HLA-B27. Средний возраст больных составил  $44 \pm 9,2$  года, средний возраст дебюта болезни —  $16,3 \pm 7,9$  года, средняя длительность АС —  $26,0 \pm 7,5$  года. Все 6 пациентов имели гистологически подтвержденный вторичный АА-амилоидоз: у всех отмечалось поражение почек, у 5 — также поражение желудочно-кишечного тракта и у 2 — сердца. В качестве первого биологического препарата ТЦЗ был назначен 2 больным, а 4 пациента ранее уже получали один или более ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Средняя длительность лечения ТЦЗ составила  $27,6 [3,0; 36,0]$  мес.

**Результаты и обсуждение.** На фоне терапии ТЦЗ значительно снизился как уровень СРБ ( $M \pm \sigma$ ): с  $81,1 \pm 74,5$  до  $1,2 \pm 0,8$  мг/л ( $p < 0,05$ ) и суточной протеинурии (Ме [25-й; 75-й перцентили]): с  $1,8 [1,0; 2,1]$  до  $0,2 [0,1; 0,3]$  г/сут ( $p < 0,05$ ), так и индексы активности АС — BASDAI ( $M \pm \sigma$ ): с  $6,2 \pm 1,6$  до  $3,3 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ); ASDAS-СРБ ( $M \pm \sigma$ ) с  $4,6 \pm 1,1$  до  $2,04 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика отмечена и в отношении уменьшения числа больных с воспалительной болью в спине, артритами и кокситом. Описан клинический случай применения ТЦЗ с развитием клинико-лабораторной ремиссии АС.

**Заключение.** Представленные данные показывают, что в определенных клинических ситуациях иИЛ6 могут быть высокоэффективны при АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; вторичный АА-амилоидоз; ингибиторы ИЛ6; тоцилизумаб.

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

**Для ссылки:** Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Агафонова ЕМ и др. Опыт эффективного использования ингибиторов интерлейкина 6 у больных анкилозирующим спондилитом со вторичным амилоидозом. Современная ревматология. 2021;15(4):38–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-38-42

### *A case of effective use of interleukin 6 inhibitors in patients with ankylosing spondylitis with secondary amyloidosis*

***Erdes Sh.F., Rumyantseva D.G., Agafonova E.M., Urumova M.M.,  
Starkova A.S., Krasnenko S.O.***

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

Ineffectiveness of interleukin 6 inhibitors (iIL6), tocilizumab (TCZ) and sarilimumab in ankylosing spondylitis (AS) was shown in randomized clinical trials. However, there is ample evidence that IL6 is actively involved in the pathogenesis of this disease. In addition, the efficacy of iIL6 in patients with secondary AA-amyloidosis was established.

**Objective:** to analyze the results of TCZ administration in AS, complicated by secondary AA-amyloidosis.

**Patients and methods.** The analysis included 6 patients with AS with secondary AA-amyloidosis. All patients were HLA-B27 positive male. The average age of patients was  $44 \pm 9.2$  years, the average age of the disease onset was  $16.3 \pm 7.9$  years, the average duration of AS was  $26.0 \pm 7.5$  years. All 6 patients had pathomorphologic confirmed secondary AA-amyloidosis: all had kidney affection, 5 patients also had gastrointestinal tract affection and 2 had heart affection. As a first biological drug TCZ was prescribed in 2 patients, and 4 patients had previously received one or more inhibitors of tumor necrosis factor  $\alpha$ . The average duration of TCZ treatment was  $27.6 [3.0; 36.0]$  months

**Results and discussion.** During TCZ therapy, the level of CRP ( $M \pm \sigma$ ) significantly decreased: from  $81.1 \pm 74.5$  to  $1.2 \pm 0.8$  mg/L ( $p < 0.05$ ), as well as daily proteinuria (Me [25th ; 75th percentile]): from  $1.8 [1.0; 2.1]$  to  $0.2 [0.1; 0.3]$  g/day ( $p < 0.05$ ) and AS activity indices — BASDAI ( $M \pm \sigma$ ): from  $6.2 \pm 1.6$  to  $3.3 \pm 0.9$  ( $p < 0.05$ ); ASDAS-CRP ( $M \pm \sigma$ ) from  $4.6 \pm 1.1$  to  $2.04 \pm 0.7$  ( $p < 0.05$ ). Positive dynamics was also noted in relation to a decrease in the number of patients with inflammatory back pain, arthritis and coxitis. A case of clinical and laboratory remission of AS on TCZ treatment is described.

**Conclusion.** The presented data show that in certain clinical situations *iIL6* can be highly effective in AS.

**Key words:** ankylosing spondylitis; secondary AA-amyloidosis; IL6 inhibitors; tocilizumab.

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

**For reference:** Erdes ShF, Rumyantseva DG, Agafonova EM, et al. A case of effective use of interleukin 6 inhibitors in patients with ankylosing spondylitis with secondary amyloidosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):38–42.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2021-4-38-42

Анкилозирующий спондилит (АС), входящий в группу аксиальных спондилоартритов, является тяжелым аутовоспалительным заболеванием, быстро приводящим к инвалидности, в первую очередь у лиц молодого возраста. Хотя причина развития АС неизвестна, предполагается, что пути, включающие интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ17, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1, макрофагальный колониестимулирующий фактор, сосудистый эндотелиальный фактор роста и растворимый рецептор ИЛ22, вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование заболевания [1, 2]. Кроме того, была показана взаимосвязь между уровнями данных цитокинов и активностью АС.

ИЛ6 – плейотропный цитокин, участвующий как в про-, так и в противовоспалительных реакциях, метаболическом контроле, костном метаболизме, регенерации и нервных процессах и играющий заметную роль в модуляции и росте различных злокачественных новообразований [3]. ИЛ6 также проявляет гомеостатические и противовоспалительные свойства при воспалении, связанном с ожирением и физической нагрузкой [4]. ИЛ6 секретируется многими типами клеток, но основными его источниками являются моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. В то же время при стимуляции Т- и В-клеток, остеобластов и адипоцитов также вырабатывается значительное количество этого цитокина [5, 6]. Известно, что повышенный уровень ИЛ6 определяется при ряде ревматических заболеваний (РЗ), в том числе при АС [7], а избыточная экспрессия и аномальная активация его сигнальных путей служат индикатором агрессивного течения болезни [8]. Таким образом, имеются теоретические предпосылки для изучения эффективности ингибирования ИЛ6 у больных с АС.

В настоящее время в клинической практике для лечения РЗ, в первую очередь ревматоидного артрита (РА), используется три ингибитора ИЛ6 (иИЛ6) – тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб и олокизумаб. ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ6, селективно связывающееся как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6 и подавляющее их [9]. Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ6 $\alpha$ . Оба препарата разрабатывались для терапии РА и показали хорошие клинические результаты [10]. Последним из зарегистрированных иИЛ6 стал олокизумаб – гуманизованное моноклональное антитело, селективно связывающееся с человеческим ИЛ6.

В развитии хронического воспаления при АС была доказана роль не только ФНО $\alpha$ , но и ИЛ6. В связи с этим после успешного применения иИЛ6 при РА [11] были предприняты попытки их использования при АС. Однако уже первое небольшое исследование, включавшее 5 больных [12], показало неэффективность иИЛ6 при АС, что в дальнейшем было подтверждено и результатами полномасштабных клинических исследований ТЦЗ (BUILDER-1 и

BUILDER-2) [13]. В этих исследованиях участвовало более 300 больных, из которых 204 получали ТЦЗ в дозе 4 или 8 мг/кг и 102 – плацебо. На 12-й неделе достигли ответа по критериям ASAS20 (Assessment in Ankylosing Spondylitis Response Criteria) 37,3% пациентов в группе активного лечения и в 27,5% группе плацебо. Анализ ответа по ASAS40 выявил преимущество плацебо перед ТЦЗ: 19,6 и 11,8% больных соответственно достигли данной конечной точки. Вследствие отсутствия эффективности дальнейшие исследования ТЦЗ при АС были прекращены.

Схожие результаты были получены при применении сарилумаба в исследовании ALIGN [14]. Во второй фазе этого исследования, в которой проверялась эффективность разных доз и схем его введения более чем у 500 больных АС, клиническая эффективность сарилумаба не подтверждена и изучение препарата при данном заболевании было остановлено.

В то же время ТЦЗ высокоэффективен не только при РА [10], но и при полиартикулярном и/или системном ювенильном артрите, гигантоклеточном артериите и др. Помимо этого, в последнее время появляется все больше сообщений об эффективности ТЦЗ при вторичном АА-амилоидозе у больных с семейной средиземноморской лихорадкой [15, 16], что вполне ожидаемо с учетом биологических действий ИЛ6, которые вызывают стимуляцию острофазового ответа, приводящего к повышению синтеза СРБ и сывороточного А-амилоида [17]. Поэтому можно предположить, что при тяжелом течении АС, в первую очередь сопровождающемся таким грозным осложнением, как вторичный АА-амилоидоз, применение иИЛ6 может быть эффективным.

**Цель исследования** – проанализировать результаты назначения ТЦЗ при АС, осложненном вторичным АА-амилоидозом.

**Пациенты и методы.** В анализ были включены больные АС, соответствовавшие модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), находившиеся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), которые имели гистологически подтвержденный диагноз вторичного АА-амилоидоза.

Учитывая, что ТЦЗ при АС используется off label, все больные перед его назначением подписывали информированное согласие и проходили специальную комиссию по назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), состоящую из ведущих специалистов с опытом их использования.

Было отобрано 6 пациентов мужского пола с АС, позитивных по HLA-B27. Средний возраст больных составил 44±9,2 (34–56) года, средний возраст дебюта заболевания – 16,3±7,9 года, средняя длительность АС – 26,0±7,5 года. Во всех случаях был выявлен вторичный АА-амилоидоз почек, в 5 – также поражение кишечника и в 2 – сердца.

ТЦЗ назначали по схеме: 8 мг/кг внутривенно (в/в) капельно 1 раз в 4 нед. Большинство (66,7%) пациентов уже

Основные клинические и лабораторные показатели пациентов до и на фоне терапии ТЦЗ  
The main clinical and laboratory parameters of patients before and during TCZ therapy

Показатель	До терапии ТЦЗ	На фоне терапии ТЦЗ	p
СРБ, мг/л, M±σ [min; max]	81,1±74,5 [15,6; 201,0]	1,2±0,8 [0,15; 2,0]	<0,05
Суточная протеинурия, г/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [1,0; 2,1]	0,2 [0,1; 0,3]	<0,05
BASDAI, M±σ [min; max]	6,2±1,6 [4,4; 8,8]	3,3±0,9 [2,2; 4,6]	<0,05
ASDAS-СРБ, M±σ [min; max]	4,6±1,1 [3,2; 6,4]	2,04±0,7 [1,4; 3,2]	<0,05
ВБС, n (%)	6 (100)	2 (33,3)	<0,05
Артрит, n (%)	6 (100)	1 (16,6)	<0,05
Коксит, n (%)	6 (100)	2 (33,3)	<0,05
Энтезит, n (%)	3 (50)	2 (33,3)	>0,05

имели предшествующий опыт лечения одним или более ингибитором ФНОα (иФНОα), у 2 больных ТЦЗ был первым ГИБП. Медиана длительности терапии ТЦЗ (Me [25-й; 75-й перцентили]) составила 27,6 [3,0; 36,0] мес. Продолжают лечение ТЦЗ в настоящее время 5 (83,4%) пациентов, 1 больной переведен на иФНОα в связи с недостаточной эффективностью ТЦЗ.

**Результаты.** В таблице представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов на момент инициации терапии ТЦЗ и во время последней госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой. Как можно видеть, на фоне лечения ТЦЗ значимо снизились как уровень СРБ и суточной протеинурии, так и индексы активности АС BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ). Положительная динамика отмечена и в отношении уменьшения числа больных с воспалительной болью в спине (ВБС), артритами и кокситом.

Ниже представлено клиническое наблюдение АС со вторичным АА-амилоидозом, в котором на фоне терапии ТЦЗ достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

**Пациент А., 35 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 г. с диагнозом: анкилозирующий спондилит, HLA-B27 позитивный, с ювенильным началом, поздняя стадия, с внеаксиальными проявлениями (артрит, коксит и энтезит в анамнезе), низкая активность. Вторичный АА-амилоидоз с поражением почек, сердца. Функциональный класс 3. Последняя госпитализация – в декабре 2019 г.**

Дебют заболевания в возрасте 7 лет (1991 г.) с артритами коленных и локтевых суставов. Наблюдался по месту жительства с диагнозом «ювенильный артрит», в связи с чем длительно принимал различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гидроксихлорохин, метотрексат и сульфасалазин, но без стойкого клинического эффекта. С 15 лет (1999 г.) – ВБС в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, утренняя скованность в позвоночнике. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 50 мм/ч. По месту жительства установлен диагноз АС, неоднократно проходил лечение в ревматологическом отделении. Получал НПВП, метилпреднизолон 8 мг/сут, внутрисуставные инъекции дипроспана. В 25 лет (2009 г.) при очередном обследовании обнаружены анкилозы крестцово-подвздошных и дугоотрост-

чатых суставов шейного отдела позвоночника. В 2012 г. впервые выявлена суточная протеинурия до 1,2 г/л на фоне сохраняющегося высокого уровня СОЭ (40 мм/ч). В связи с высокой активностью заболевания и неэффективностью предшествующей терапии доза глюкокортикоидов (ГК) была увеличена до 24 мг/сут. Наблюдался положительный эффект в виде снижения клинико-лабораторной активности заболевания. Ухудшение состояния с 2014 г, когда увеличилась интенсивность ВБС и боли в области тазобедренных суставов (ТБС), появилась нарастающая общая слабость на фоне снижения аппетита, с потерей веса на 16 кг за 3 мес. При обследовании в анализах крови выявлялись: СОЭ – 66 мм/ч, суточная протеинурия – 1,84 г/л. При компьютерной томографии органов грудной клетки диагностированы гидроторакс и гидроперикард, которые были расценены как осложнения основного заболевания.

В феврале 2015 г. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью АС по месту жительства иницирована терапия иФНОα адалимумабом (АДА) в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Однако клинико-лабораторная активность оставалась высокой, наблюдалось нарастание нефротического синдрома с увеличением суточной протеинурии до 12 г/л. В биоптатах двенадцатиперстной кишки были обнаружены массы амилоида.

В июне 2015 г. госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой. Учитывая неэффективность проводимой терапии АДА, высокую клинико-лабораторную активность АС, наличие вторичного АА-амилоидоза с поражением почек, сопровождающимся прогрессирующим снижением их функции, была начата терапия иИЛ6 ТЦЗ в дозе 8 мг/кг (480 мг) в/в капельно. На фоне терапии в течение последующих 6 мес протеинурия снизилась до 1,9 г/л, но сохранялись артриты коленного и локтевого суставов. В 2016 г была проведена артроскопическая синовэктомия левого коленного сустава с хорошим клиническим эффектом. По настоящее время (последняя госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой – в декабре 2019 г.) пациенту ежемесячно проводятся введения ТЦЗ 480 мг с положительным эффектом: купирование артритов, ВБС, боли в ТБС и энтезитов, значительное уменьшение суточной протеинурии до 0,1 г/л, снижение острофазовых показателей воспаления (СОЭ до 18 мм/ч, СРБ до 0,7 мг/л).

Таким образом, на фоне терапии ТЦЗ у больного была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

**Обсуждение.** Важную роль в патогенезе АС, помимо генетической предрасположенности, играет иммунная дисрегуляция, сопровождающаяся избыточной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов. Повышение уровня ИЛ6 обнаруживается в сыворотке крови пациентов с АС и связано с активностью заболевания [18–20]. Ранее было показано, что лечение иФНОα снижало уровень ИЛ6 у больных АС и это снижение коррелировало с уменьшением активности заболевания [21, 22]. Поэтому можно предположить, что применение ТЦЗ при АС должно сопровождаться уменьшением лабораторной, а за ней и клинической активности заболевания.

Первое упоминание об использовании иИЛ6 в терапии АС относится к концу прошлого века [23]. В дальнейшем были представлены описания единичных случаев применения данного лечения при спондилоартритах с положительным эффектом [24–29]. Предполагают, что ТЦЗ может быть эффективным у больных АС, которые рефрактерны к иФНОα и имеют высокий уровень СРБ. При этом все пациенты, как и в описанной нами серии наблюдений, были позитивны по HLA-B27. Однако в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [13, 14] эффективность иИЛ6 при АС не доказана, тем не менее биологический эффект блокирования ИЛ6 в обоих исследованиях был достигнут, так как на фоне лечения отмечалось значимое снижение уровня СРБ. Вопрос об отсутствии положительной клинической динамики, а также об уменьшении воспаления, визуализируемого при помощи сонографии или магнитно-резонансной томографии, на фоне терапии иИЛ6 при АС остается открытым. По-видимому, воспаление, развивающееся при данном заболевании, не опосредовано ИЛ6, хотя и связано с ним.

Положительный эффект ТЦЗ при АА-амилоидозе обусловлен блокадой ИЛ6, который значительно подавляет синтез воспалительных белков, таких как СРБ и сывороточный амилоид в печени [30]. С внедрением ГИБП вторичный АА-амилоидоз стал довольно редким осложнением РЗ, поэ-

тому данные об эффективности иИЛ6 при этом состоянии малочисленны и в основном касаются результатов успешного лечения вторичного АА-амилоидоза у пациентов с РА и средиземноморской лихорадкой [31]. В представленной нами серии случаев АС, отягощенного АА-амилоидозом, на фоне терапии ТЦЗ, помимо стабилизации функции почек, произошло значимое снижение уровня СРБ, что играет важную роль в прогнозе заболевания. Индексы активности заболевания BASDAI и ASDAS-СРБ также снизились, что подтверждает определенную связь ИЛ6 с активностью АС.

Описанный клинический случай демонстрирует тяжелое течение АС, начавшегося в детском возрасте, с вовлечением периферических суставов и энтезисов, быстрым прогрессированием структурных изменений в позвоночнике и относительно ранним развитием АА-амилоидоза. Особый интерес вызывают отсутствие эффекта в отношении клинической и лабораторной активности АС, а также прогрессирование почечной патологии на фоне лечения иФНОα. В то же время терапия иИЛ6 привела к быстрой стабилизации показателей функции почек, снижению уровня острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ) и исчезновению клинических проявлений заболевания (ВБС, артриты, энтезит и коксит). Достигнутый эффект сохраняется уже 5 лет. Сходные единичные случаи были описаны J.D. Cohen и соавт. (2011) [28] и М. Merashli и соавт. (2016) [32], которые предположили, что при тяжелом АС, рефрактерном к иФНОα, хороший клинический ответ можно получить при терапии ТЦЗ.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на отрицательные результаты, полученные в РКИ, иИЛ6 в определенных клинических ситуациях, в первую очередь при неэффективности иФНОα, высоком уровне СРБ и развитии вторичного АА-амилоидоза, могут быть высокоэффективными. Целесообразно продолжить регистрацию клинических наблюдений, в которых пациенты с тяжелым течением АС получают иИЛ6 вне зарегистрированных показаний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Limon-Camacho L, Vargas-Rojas MI, VazquezMellado J, et al. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):830–5. doi: 10.3899/jrheum.110862. Epub 2012 Feb 15.
2. Matvey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2012 May 28;14(3):R127. doi: 10.1186/ar3857.
3. Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem.* 2011 Sep 9;286(36):31263–71. doi: 10.1074/jbc.M111.238147. Epub 2011 Jul 19.
4. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010 Jul;40(7):1830–5. doi: 10.1002/eji.201040391.
5. Chalaris A, Garbers C, Rabe B, et al. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *Eur J Cell Biol.* Jun-Jul 2011;90(6–7):484–94. doi: 10.1016/j.jcb.2010.10.007. Epub 2010 Dec 8.
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition – new possibilities of pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(4):416–27. (In Russ.).]
7. Londono J, Romero-Sanchez MC, Torres VG, et al. The association between serum levels of potential biomarkers with the presence of factors related to the clinical activity and poor prognosis in spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Aug;52(4):536–44.
8. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3375–83. doi: 10.1172/JCI157158. Epub 2011 Sep 1.
9. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1227–36. doi: 10.7150/ijbs.4666. Epub 2012 Oct 24.
10. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTIMUM study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):987–97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5.
11. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2011;(6):46–56. [Nasonov EL. The use of tocilizumab in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011;(6):46–56. (In Russ.).]
12. Gossec L, Del Castillo-Pinol N, Roux C, Dougados M. Lack of efficacy of tocilizumab in severe axial refractory spondyloarthritis: a report of 5 patients. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2012;30(5):805. Epub 2012 Oct 17.

13. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):95-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203559. Epub 2013 Jun 13.
14. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1051-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204963. Epub 2014 Feb 18.
15. Ugurlu S, Hacıoğlu A, Adıbnıya Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 May 30;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0.
16. Yılmaz S, Tekgöz E, Cinar M. Recurrence of proteinuria after cessation of tocilizumab in patients with AA amyloidosis secondary to FME. *Eur J Rheumatol*. 2018 Dec; 5(4):278-80. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17183. Epub 2018 Jul 20.
17. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6):590-9.
- [Nasonov EL, Lila AM. Interleukin 6 inhibition in immuno-inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55(6):590-9. (In Russ.)].
18. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, et al. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:425-6.
19. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994 Oct;33(10):927-31. doi: 10.1093/rheumatology/33.10.927.
20. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):211-5. doi: 10.1007/s10067-006-0283-5. Epub 2006 Apr 1.
21. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):511-7. doi: 10.1136/ard.2007.071605. Epub 2007 Jul 20.
22. 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.
23. Wendling D, Racadot E, Toussiot E, Wijdenes J. Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy. *Br J Rheumatol*. 1996 Dec;35(12):1330. doi: 10.1093/rheumatology/35.12.1330.
24. Henes JC, Horger M, Guenaydin I, et al. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2217-8. doi: 10.1136/ard.2009.126706. Epub 2010 Jun 4.
25. Wendling D, Bossert M, Prati C. Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthrit. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):624-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.011. Epub 2010 Oct 23.
26. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):625-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20.
27. Shima Y, Tomita T, Ishii T, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2011 Aug;21(4):436-9. doi: 10.1007/s10165-011-0416-9. Epub 2011 Feb 9.
28. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1527. doi: 10.3899/jrheum.110265.
29. Koumakis E, Feydy A, Kahan A, Allanore Y. Interleukin 6 Blockade in Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):1097-8; author reply 1098. doi: 10.3899/jrheum.110955.
30. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun; 50(6):1761-9. doi: 10.1002/art.20303.
31. Courties A, Grateau G, Philippe P, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid*. 2015;22(2):84-92. doi: 10.3109/13506129.2014.1002031. Epub 2015 Jan 14.
32. Merashli M, De Marco G, Podgorski M, et al. Evidence of response to IL-6 inhibition in some cases of refractory spondyloarthritis associated peripheral synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1418-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209275. Epub 2016 Apr 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
16.03.2021/6.06.2021/8.06.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поисковой научной темы НИОКР №АААА А20-120041390035-8. 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 practical-research topic №АААА А20-120041390035-8. 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>  
Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>  
Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>  
Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>  
Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>  
Красненко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

# Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине)

Погожева Е.Ю.<sup>1</sup>, Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Булгакова Н.А.<sup>2</sup>, Амирджанова В.Н.<sup>1</sup>,  
Филатова Е.С.<sup>1</sup>, Нестеренко В.А.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>Общероссийская общественная организация инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», Москва; <sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

<sup>1,2</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Удовлетворенность пациентов лечением — один из основных показателей качества оказываемой медицинской помощи, особенно важный для оценки эффективности терапии скелетно-мышечной боли при ревматических заболеваниях (РЗ).

**Цель исследования** — определение удовлетворенности пациентов с РЗ обезболиванием и анализ факторов, влияющих на субъективную оценку анальгетической терапии.

**Пациенты и методы.** Проведен анонимный опрос 1040 пациентов (возраст  $55,8 \pm 14,0$  лет, 76,8% женщин) с различными РЗ: ревматоидным артритом (РА), остеоартритом (ОА), спондилоартритами, системными заболеваниями соединительной ткани, подагрой. Оценивали наличие боли и ее терапию, удовлетворенность лечением, мнение больных о причинах низкой эффективности обезболивания. Проанализирована зависимость неудовлетворенности лечением от ряда демографических и клинических факторов.

**Результаты и обсуждение.** 71,5% пациентов испытывали боль в одной или нескольких суставных областях и/или в спине. 70,6% пациентов использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 1,6% — парацетамол, 40,0% — немедикаментозные средства и методы альтернативной медицины. Полностью удовлетворены лечением были 15,6% опрошенных, частично — 64,0%, полностью не удовлетворены — 20,4%. Основными субъективными причинами недостаточной эффективности анальгетической терапии оказались: опасение принимать назначенные лекарства из-за возможных осложнений (45,4%), низкая эффективность препаратов (15,7%), невнимательное отношение врачей (20,3%). Мужской пол, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, сильная боль, боль в нескольких областях, а также диагноз ОА статистически значимо ассоциировались с неудовлетворенностью лечением. У пациентов с РА, напротив, отмечалась большая удовлетворенность лечением.

**Заключение.** Большинство пациентов с РЗ недовольны результатами терапии боли. Необходимы образовательная работа с пациентами и персонализированный подход к назначению анальгетической терапии.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; боль; анальгетическая терапия; удовлетворенность лечением.

**Контакты:** Елена Юрьевна Погожева; [dr.pogozheva@gmail.com](mailto:dr.pogozheva@gmail.com)

**Для ссылки:** Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Булгакова НА и др. Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине). Современная ревматология. 2021;15(4):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-43-49

## *Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (Quality of Pain Relief in the Opinion of Patients with Arthritis and Back Pain)*

*Pogozheva E. Yu.<sup>1</sup>, Karateev A. E.<sup>1</sup>, Bulgakova N. A.<sup>2</sup>, Amirdzhanova V. N.<sup>1</sup>, Filatova E. S.<sup>1</sup>, Nesterenko V. A.<sup>1</sup>, Lila A. M.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>All-Russian Public Organization of Disabled People «Russian Rheumatological Association «Nadezhda», Moscow; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>1,2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

*Patient's satisfaction with treatment is a fundamental indicator of the quality of medical care, which is especially important for assessing the effectiveness of therapy for musculoskeletal pain in rheumatic diseases (RD).*

**Objective:** to determine satisfaction of patients with RD with pain relief therapy and to analyze the factors influencing the subjective assessment of analgesic therapy.

**Patients and methods.** Anonymous survey of 1040 patients (age  $55.8 \pm 14.0$  years, 76.8% were women) with RD, rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), spondyloarthritis, systemic connective tissue diseases and gout, was carried out. The presence of pain and its therapy, satisfaction with treatment, and patient's opinion about the reasons of low pain relief effectiveness were assessed. The dependence of the presence of dissatisfaction with treatment on a number of demographic and clinical factors was analyzed.

**Results and discussion.** 71.5% of patients experienced pain in one or more joint areas and/or in the back. 70.6% of patients used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 1.6% — paracetamol, 40.0% — non-drug modalities and methods of alternative medicine. 15.6% of the respondents were completely satisfied with the treatment, 64.0% were partially satisfied, and 20.4% were completely dissatisfied. The main subjective reasons for the insufficient effectiveness of analgesic therapy were: fear of taking prescribed medications due to possible complications (45.4%), low effectiveness of drugs (15.7%), insufficient attention of doctors (20.3%). Male gender, body mass index  $>30 \text{ kg/m}^2$ , severe pain, pain in several areas, and the diagnosis of OA were statistically significantly associated with treatment dissatisfaction. In contrast, patients with RA showed greater satisfaction with treatment.

**Conclusion.** Most patients with RD are dissatisfied with the results of pain therapy. Educational work with patients and a personalized approach to prescribing analgesic therapy is needed.

**Key words:** rheumatic diseases; pain; analgesic therapy; satisfaction with treatment.

**Contact:** Elena Yurievna Pogozheva; [dr.pogozheva@gmail.com](mailto:dr.pogozheva@gmail.com)

**For reference:** Pogozheva EYu, Karateev AE, Bulgakova NA, et al. Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (Quality of Pain Relief in the Opinion of Patients with Arthritis and Back Pain). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-43-49

Болезнь оказывает на человека многоплановое негативное влияние: это не только непосредственные страдания и функциональные нарушения, но и снижение настроения, работоспособности, социальной активности, финансовые потери, проблемы в повседневной жизни и т. д. [1, 2]. Пациент, обращающийся за медицинской помощью, надеется не только на уменьшение выраженности отдельных симптомов, но и на улучшение качества жизни в целом. Поэтому одним из важных параметров оценки эффективности терапии становится удовлетворенность пациента проведенным лечением [3, 4]. К сожалению, во многих исследованиях отмечен низкий уровень удовлетворенности больных лечением ревматических заболеваний (РЗ). Так, Р.С. Таулог и соавт. [5] оценили удовлетворенность лечением у 1624 больных ревматоидным артритом (РА) с умеренной или высокой активностью. Использование индекса TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) показало, что лишь 13,5% пациентов оценили результат лечения как хороший (общий TSQM  $\geq 80$ ).

V.L. Payne и соавт. [6] представили метаанализ 23 работ, в которых изучалось мнение пациентов об эффективности терапии скелетно-мышечной боли. В среднем лишь в 21% случаев отмечалась полная удовлетворенность назначенным лечением. Одной из главных причин неудовлетворенности являлось «расхождение» в ожиданиях результата терапии у пациентов и их лечащих врачей: первые рассчитывали на 80–90% улучшение, тогда как вторые — на 40–60%.

Причинами недостаточной эффективности лечения в ряде случаев могут быть ошибки в диагностике и назначении лекарств. Показательны данные М. Goge и соавт. [7], оценивших результаты лечения 33 809 больных с остеоартритом (ОА) и 22 119 пациентов с неспецифической болью в спине (НБС), информация о которых была внесена в Британскую национальную базу данных THIN (The Health Improvement Network). Было отмечено, что 2/3 из них в течение первого месяца врачи не могли подобрать эффективную схему лечения: препараты отменяли (более 90% случаев), меняли (30–60%) или добавляли новые (7,5–15%).

Серьезным препятствием для достижения терапевтического успеха могут стать тяжелое течение заболевания, ко-

морбидная патология, ограничивающая назначение необходимых лекарств, психологические проблемы и низкая приверженность лечению [8, 9].

Оценка удовлетворенности лечением и исследование причин, влияющих на этот показатель, чрезвычайно важны для выявления и устранения недостатков в работе врачей и организации здравоохранения, а также для оптимизации терапевтических подходов. Данная проблема освещалась лишь в единичных отечественных работах, поэтому ее изучение остается весьма актуальным.

**Цель исследования** — оценка удовлетворенности пациентов с РЗ результатами обезболивающей терапии, а также выявление факторов, которые могут влиять на субъективное восприятие результатов лечения.

**Пациенты и методы.** Исследование КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в спине) представляет собой анализ частоты, характера и влияния на повседневную активность хронической боли у пациентов с РЗ, а также использования анальгетических препаратов и удовлетворенности обезболивающей терапией. Данные настоящего исследования были получены в ходе анонимного анкетирования пациентов, проведенного Общероссийской общественной организацией инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда». Использовался разработанный авторами статьи оригинальный опросник, оценивающий следующие параметры: демографические показатели; диагноз; противоревматическую терапию; интенсивность боли в суставах и позвоночнике, ее влияние на работоспособность, повседневную деятельность и уход за собой; применение обезболивающих средств, их эффективность и удовлетворенность лечением, а также возможные причины недостаточной эффективности терапии и нежелательные явления (НЯ). В опросе приняли участие 1040 пациентов (средний возраст  $55,8 \pm 14,0$  лет, 76,8% женщин) с различными РЗ: ревматоидным артритом (РА), остеоартритом (ОА), спондилоартритами (СпА), системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), подагрой (табл. 1). Лишь около трети из них работали по специальности (35,7%), остальные имели инвалидность или находились на пенсии. Около половины пациентов получали ба-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=1040)  
Table 1. Clinical characteristics of patients (n=1040)

Параметр	Значение
Возраст, годы, М±σ	55,8±14,0
Женщины/мужчины, %	76,8/23,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М±σ	27,1±5,2
Диагноз, %:	
РА	40,6
ОА	36,6
СпА	10,8
СЗСТ	9,8
подагра	2,2
Образование, %	
начальное	1,0
среднее	44,9
высшее	54,1
Работа, %:	
учатся	1,0
работают	35,7
находятся на инвалидности	31,6
пенсионеры	30,3
не работают	1,4
Лечение, %:	
БПВП	46,3
ГК	55,6
ГИБП	10,9
НПВП	70,6
SYSADOA	30,0

**Примечание.** ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

зисные противовоспалительные препараты (БПВП), в основном метотрексат, и глюкокортикоиды (ГК). Около трети больных с ОА использовали симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Более 70% опрошенных регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Выраженность боли оценивалась по следующим параметрам: нет боли; слабая; умеренная; сильная; очень сильная (нестерпимая) боль, а ограничение функциональной способности – не влияет, слабое, умеренное, сильное влияние, полное ограничение.

Таблица 2. Локализация и выраженность боли в течение последних 2 нед (n=1040), %  
Table 2. Localization and severity of pain during the last 2 weeks (n=1040), %

Боль в суставах и спине	Отсутствие боли	Слабая/умеренная	Сильная/нестерпимая
Коленные суставы	28,5	46,6	24,9
Тазобедренные суставы	45,9	40,8	13,3
Плечевые суставы	40,1	44,4	15,5
Суставы кистей	34,4	44,4	21,2
Суставы стоп	36,1	42,3	21,6
Шейный отдел позвоночника	40,2	43,6	16,2
Грудной отдел позвоночника	42,3	43,4	14,3
Поясничный отдел позвоночника	29,7	45,6	24,7

Участники опроса указывали препараты, которые они использовали для контроля боли, и определяли их эффективность по 5-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), где 1 – нет эффекта, а 5 – превосходный эффект. Оценивались также удовлетворенность лечением (совсем не удовлетворен; удовлетворен, но не полностью; полностью удовлетворен) и возможные причины недостаточной эффективности терапии, по мнению пациента. Кроме того, учитывались дополнительные немедикаментозные методы лечения.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью стандартного статистического пакета программ (SPSS 19.0). Количественные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (М±σ), при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), качественные данные – в виде процентного отношения. Для сравнения качественных параметров применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона, для выявления факторов, влияющих на удовлетворенность пациентов лечением, определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

**Результаты.** По данным опроса, 71,5% пациентов испытывали боль в одной или нескольких суставных областях и/или спине. В среднем по всем локализациям отсутствие боли отмечали 37,1% опрошенных, слабую боль – 13,9%, умеренную – 30,0%, сильную – 16,2% и нестерпимую – 2,8%. Локализация боли и ее выраженность представлены в (табл. 2). Сильная боль несколько чаще встречалась в области коленного сустава и поясничного отдела позвоночника (19,8 и 20,7% соответственно). Боль значительно влияла на работоспособность, выполнение домашней работы и уход за собой – на выраженные нарушения по этим параметрам указали соответственно 34,6; 29,0 и 15,1% больных (рис. 1).

Подавляющее большинство пациентов (70,6%) принимали НПВП: 49,7% – ежедневно, 11,5% – 3–4 раза в неделю, 22,9% – 2–3 раза в неделю, 15,8% – не более 1 раза в неделю. Среди препаратов этой группы наиболее часто использовались: нимесулид (17,5%), диклофенак (16,3%) и мелоксикам (13,3%), реже – ацеклофенак (7,1%), кетопрофен (5,8%), ибупрофен (3,8%), кеторолак (2,7%), эторикоксиб (2,1%), целекоксиб (1,2%) и другие НПВП (суммарно 0,8%). Незначительное число лиц получали анальгетики.

Кроме этого, 40,0% больных самостоятельно применяли немедикаментозные и народные средства для лечения боли (рис. 2).

Анализ эффекта терапии выявил его отсутствие в 5% случаев, низкий эффект – в 22,7%, умеренный – в 46,9%, хороший – в 23,7%, превосходный – в 1,7%. Подавляющее большинство пациентов (84,4%) были частично или полностью не удовлетворены результатами лечения (рис. 3).

Самой распространенной причиной неудовлетворенности терапией, по мнению участников исследования, было нежелание использовать назначенные средства из-за риска развития НЯ (45,4%). Около трети больных

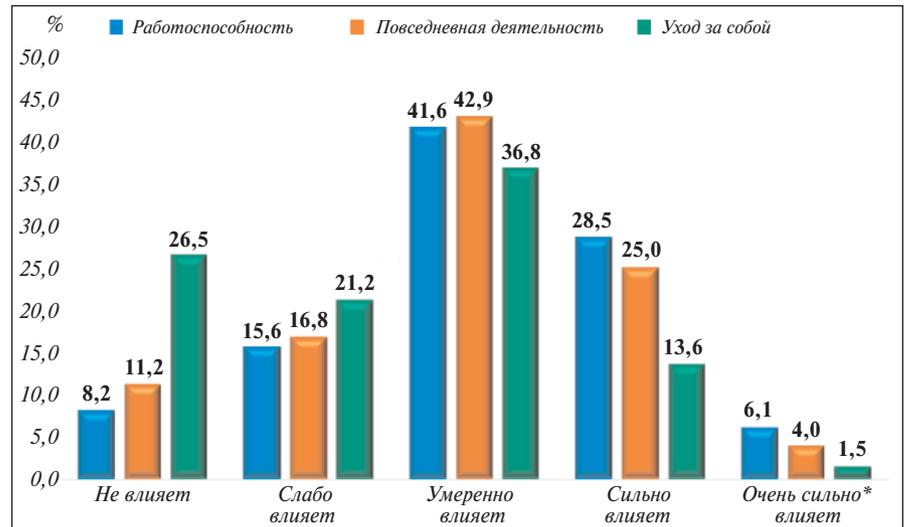
предпочитали терпеть боль и принимали НПВП в низкой дозе в течение короткого времени или в режиме «по требованию». Кроме того, 15,7% пациентов отметили, что лекарства «слабые», 20,3% указали на невнимательное отношение врачей к их жалобам, а 8,6% – на плохую диагностику причин боли. В единичных случаях пациенты предлагали свои варианты ответа: при ОА – недостаточная эффективность лечения боли, связанная с тем, что «сложно попасть на прием к врачу», а при РА – «болезнь такая» и «возраст».

По данным опроса, на фоне приема НПВП в 25,4% случаев отмечались различные НЯ: со стороны желудочно-кишечного тракта – у 16,5%, сердечно-сосудистой системы – у 4,9%, печени (повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратамино-трансферазы) – у 2,6%, почек – у 0,7%, кожные аллергические реакции – у 0,7% пациентов.

Были проанализированы факторы, связанные с отсутствием удовлетворенности лечением боли (табл. 3). Оказалось, что мужской пол, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>, сильная боль, болевые ощущения сразу в нескольких анатомических областях, а также диагноз ОА значимо ассоциировались с неудовлетворенностью терапией. Диагноз РА, напротив, соотносился с большей удовлетворенностью лечением (ОШ 0,701; 95% ДИ 0,497–0,990; p=0,043). Также пациенты с РА статистически значимо чаще отмечали хороший эффект лечения по сравнению с больными ОА (25,9 и 16,9% соответственно; p=0,003). Не выявлено ассоциации неудовлетворенности лечением с другими РЗ – подагрой (ОШ 1,041; 95% ДИ 0,341–3,175; p=0,944), СпА (ОШ 0,846; 95% ДИ 0,487–1,471; p=0,554), СЗСТ (ОШ 0,627; 95% ДИ 0,324–1,214; p=0,163).

**Обсуждение.** Большинство пациентов с РЗ (71,5%), несмотря на проводимое лечение БПВП и анальгетиками, испытывали боль в суставах и спине, из них около 20% – выраженную или нестерпимую боль, значительно снижающую работоспособность, повседневную активность и способность к самообслуживанию. При этом лишь четверть опрошенных (25,4%) оценили результат анальгетической терапии как хороший или превосходный, и только 15,6% были полностью удовлетворены лечением.

Полученные результаты совпадают с данными литературы, указывающими на глобальный характер проблемы неудовлетворенности больных терапией. Как установлено в



**Рис. 1.** Влияние боли на функциональную способность пациентов. \* – «невозможно работать», «невозможно ничего делать», «невозможно без посторонней помощи»  
**Fig. 1.** Influence of pain on the functional ability of patients. \* – «it is impossible to work», «it is impossible to do anything», «it is impossible without outside help»



**Рис. 2.** Лекарственные средства и методы лечения, применяемые пациентами для контроля боли. \* – суммарный показатель превышает 100%, поскольку один пациент мог использовать несколько анальгетических средств  
**Fig. 2.** Medicines and treatments used by patients to control pain. \* – the total number exceeds 100% since one patient could use several analgesics

метаанализе V.L. Payne и соавт. [6], лишь 21% пациентов с хронической болью остались довольны результатом лечения. При опросе 2508 жителей Германии, проведенном в 2013 г. W. Häuser и соавт. [10], 33,1% больных с хронической болью оказались не удовлетворены получаемой анальгетической терапией. Опрос 500 пациентов с хронической болью, обратившихся в отделения неотложной помощи показал, что в 24% случаев результаты терапии их не устраивали [11]. V. Kope и соавт. [12] выяснили, что удовлетворенность анальгетической терапией зависела от таких факторов, как корот-



**Рис. 3.** Оценка удовлетворенности лечением, в %  
**Fig. 3.** Assessment of satisfaction with treatment, in %

кое время ожидания приема ( $\leq 20$  мин), возможность обезболивания до осмотра врача и повторная оценка боли после визита к врачу. Учет этих факторов и оптимизация лечения позволили повысить удовлетворенность пациентов терапией с 39,8% в 1999 г. до 60,2% в 2007 г.

Интересные данные приводят S. Taylor и соавт. [13], которые оценили удовлетворенность терапией НПВП при ОА. В исследование были включены 713 жителей Германии, Испании и Великобритании. В среднем половина пациентов осталась недовольна результатами лечения (31% при легком течении ОА и 60% при умеренном или тяжелом). Наиболее распространенными причинами неудачной терапии были ее недостаточная эффективность (56%) и НЯ (11,1%).

В настоящем исследовании была отмечена важная закономерность: многие пациенты самостоятельно ограничива-

ли прием назначенных им лекарств из-за опасения НЯ. Вероятно, именно поэтому около 40% опрошенных использовали немедикаментозные методы лечения, в том числе с недоказанной и сомнительной эффективностью. Полученные результаты подтверждают необходимость адекватного контакта с пациентом, умения врача четко объяснить цели терапии, особенности лекарств, методы контроля и предупреждения НЯ. По данным зарубежных авторов, низкая приверженность терапии отмечается примерно у 50% больных с ОА и РА [14, 15]. При этом от 28 до 90% больных РА прибегают к альтернативным и дополнительным методам лечения [16].

Важной частью нашего исследования стала оценка факторов, которые влияют на неудовлетворенность лечением. Так, мужчины были чаще недовольны эффективностью обезболивания, чем женщины. Этот результат расходится с широко распространенным мнением о более низком болевом пороге и более высокой ноцицептивной чувствительности у женщин [17].

Неудовлетворенность лечением была выше при избыточной массе тела (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), что хорошо согласуется с данными литературы. Известно, что ожирение способствует хронизации боли за счет гиперпродукции жировой тканью провоспалительных адипокинов и цитокинов, замедляющих разрешение локального воспаления. Кроме того, повышенная механическая нагрузка на суставы и позвоночник снижает эффективность анальгетической терапии при ОА и НБС [18, 19].

**Таблица 3.** Факторы, связанные с неудовлетворенностью пациентов анальгетической терапией, %  
**Table 3.** Factors associated with patient dissatisfaction with analgesic therapy, %

Фактор	Неудовлетворенность лечением	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, годы:			
$\geq 65$	23,8	1,313 (0,918–1,877)	0,158
$< 65$	19,2		
Пол:		<b>0,637 (0,444–0,913)</b>	<b>0,015</b>
женский	18,5		
мужской	26,3		
Высшее образование:		0,923 (0,625–1,364)	0,691
да	18,1		
нет	19,3		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> :		<b>1,506 (1,055–2,152)</b>	<b>0,029</b>
$\geq 30$	25,2		
$< 30$	18,3		
Диагноз ОА:		<b>1,582 (1,133–2,209)</b>	<b>0,007</b>
да	25,3		
нет	17,6		
Боль в суставах:		<b>2,131 (1,519–1,988)</b>	<b>0,001</b>
сильная/нестерпимая	26,7		
слабая/умеренная	14,6		
Боль в спине:		<b>4,204 (2,975–5,942)</b>	<b>0,001</b>
сильная/нестерпимая	35,5		
слабая/умеренная	11,6		
Сильная боль в суставах в $\geq 2$ областях:		<b>1,894 (1,344–2,669)</b>	<b>0,001</b>
да	28,2		
нет	17,2		
Сильная боль в суставах и спине:		<b>3,242 (2,304–4,565)</b>	<b>0,001</b>
да	31,8		
нет	12,5		

Выявленная в нашем исследовании более низкая удовлетворенность лечением у больных ОА по сравнению с пациентами с другими РЗ, особенно с РА, может быть связана с отсутствием патогенетической терапии ОА, в отличие от РА, в лечении которого за последние годы удалось добиться серьезного прогресса. Вместе с тем ОА долгое время считалась «возрастной» патологией, и степень ее воздействия на состояние здоровья пациента недооценивалась. В работе Т. Pincus и соавт. [20] было показано, что выраженность боли и функциональных нарушений при ОА отнюдь не меньше, чем при РА. Результаты метаанализа 8 исследований свидетельствуют о том, что медиана боли (по шкале 0–10) для РА составляла от 4,3 до 4,7 балла, для ОА – от 4,3 до 6,1 балла; медиана HAQ (Health Assessment Questionnaire) для РА – от 1,7 до 3,2, для ОА – от 1,9 до 2,7. По индексу активности RAPID 3 (Routine Assessment of Patient Index Data) были отмечены примерно равные значения для РА и ОА: 6,2–15,6 и 10,3–16,8 соответственно.

Влияние выраженных болевых ощущений ( $\geq 7$  баллов по ЧРШ) на снижение эффективности анальгетической терапии может свидетельствовать как о более значимой локальной патологии, так и о низком болевом пороге и эмоциональной лабильности пациента, что также способно обусловить более низкую оценку результатов обезболивания [21, 22].

Существенно ухудшает результаты терапии наличие нескольких источников боли. Как показано в ряде исследований и подтверждается нашими данными, множественность источников боли приводит к ее хронизации и снижает эффективность обезболивания. Это может быть связано с сум-

мацией афферентных ноцицептивных сигналов, исходящих из разных областей, на уровне ЦНС и развитием феномена центральной сенситизации. Следует учесть, что поражение нескольких отделов скелетно-мышечной системы сопровождается более выраженными нарушениями биомеханики и нередко ассоциируется с системными метаболическими нарушениями [23–25].

**Заключение.** Хроническая боль, вызывающая серьезные страдания и нарушения функции, отмечается у большинства пациентов с РЗ, несмотря на патогенетическую терапию и прием обезболивающих средств. Чаще всего (70,6%) для контроля боли применяют НПВП. В то же время многие пациенты самостоятельно используют разные немедикаментозные методы и подходы альтернативной медицины. Вызывают тревогу данные, свидетельствующие о том, что подавляющее большинство пациентов с РЗ в какой-то мере или полностью недовольны результатами анальгетической терапии. Отчасти это можно объяснить тем, что многие из них отказывались от приема эффективных препаратов из-за опасения осложнений. Вместе с тем эти осложнения действительно отмечаются у каждого 4-го пациента на фоне лечения НПВП.

Необходимы образовательные программы для пациентов с РЗ, в которых должны четко объясняться цели, возможности и средства контроля хронической боли, при этом особое внимание следует уделять немедикаментозным методам и необходимости поддержания здорового образа жизни. Также важен персонифицированный выбор обезболивающей терапии на основе оценки клинической ситуации, психосоциальных аспектов и коморбидных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Древал РО, Инамова ОВ и др. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. Современная ревматология. 2019;13(4):18-25. [Lila AM, Dreval RO, Inamova OV, et al. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-18-25
2. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid Arthritis: The Impact of Mental Health on Disease: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):457-71. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4
3. Mpinga EK, Chastonay P. Satisfaction of patients: a right to health indicator? *Health Policy*. 2011 May;100(2-3):144-50. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.11.001. Epub 2010 Dec 3.
4. Batbaatar E, Dorjdagva J, Luvsannyam A, Amenta P. Conceptualisation of patient satisfaction: a systematic narrative literature review. *Perspect Public Health*. 2015 Sep;135(5):243-50. doi: 10.1177/1757913915594196. Epub 2015 Jul 17.
5. Taylor PC, Ancuta C, Nagy O, et al. Treatment Satisfaction, Patient Preferences, and the Impact of Suboptimal Disease Control in a Large International Rheumatoid Arthritis Cohort: SENSE Study. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Feb 17;15:359-73. doi: 10.2147/PPA.S289692. eCollection 2021.
6. Payne VL, Singh H, Meyer AN, et al. Patient-initiated second opinions: systematic review of characteristics and impact on diagnosis, treatment, and satisfaction. *Mayo Clin Proc*. 2014 May;89(5):687-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.02.015.
7. Gore M, Sadosky A, Leslie D, et al. Therapy Switching, Augmentation, and Discontinuation in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Pain Pract*. 2012 Jul;12(6):457-68. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00524.x. Epub 2012 Jan 9.
8. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014 Aug 27;312(8):825-36. doi: 10.1001/jama.2014.9405.
9. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jul 3;12:1151-66. doi: 10.2147/PPA.S165101.
10. Häuser W, Schmutzer G, Henningsen P, Brähler E. Chronic pain, pain disease, and satisfaction of patients with pain treatment in Germany. Results of a representative population survey. *Schmerz*. 2014 Oct;28(5):483-92. doi: 10.1007/s00482-014-1438-y.
11. Todd K, Cowan P, Kelly N, Homel P. Chronic or recurrent pain in the emergency department: national telephone survey of patient experience. *West J Emerg Med*. 2010 Dec;11(5):408-15.
12. Kone V, Lecomte F, Randriamanana D, et al. Impact of a pilot team on patients' pain reduction and satisfaction in an emergency department: A before-and-after observational study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016 Apr;64(2):59-66. doi: 10.1016/j.respe.2015.11.010.
13. Taylor S, Everett S, Taylor T, et al. A measure of treatment response: patient and physician satisfaction with traditional NSAIDs for osteoarthritis control. *Open Access Rheumatol*. 2013 Jul 29;5:69-76. doi: 10.2147/OARRR.S41940.

14. Gossec L, Molto A, Romand X, et al. Recommendations for the assessment and optimization of adherence to disease-modifying drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases: A process based on literature reviews and expert consensus. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan;86(1):13-19. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.006.
15. Margolis JM, Princic N, Smith DM, et al. Development of a novel algorithm to determine adherence to chronic pain treatment guidelines using administrative claims. *J Pain Res*. 2017 Feb 8;10:327-39. doi: 10.2147/JPR.S118248.
16. Efthimiou P, Kukar M. Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis: proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities. *Rheumatol Int*. 2010 Mar;30(5):571-86. doi: 10.1007/s00296-009-1206-y
17. Casale R, Atzeni F, Bazzichi L, et al. Pain in Women: A Perspective Review on a Relevant Clinical Issue that Deserves Prioritization. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):287-314. doi: 10.1007/s40122-021-00244-1. Epub 2021 Mar 15.
18. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
19. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):1971-8. doi: 10.1002/jcp.25716.
20. 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*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):7-17.
21. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с.
- [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.].
22. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2016 Nov 25;1-9. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543.
23. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Sep;17(5):624-8. doi: 10.1097/01.bor.0000172800.49120.97.
24. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec;13(6):513-20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6.
25. Haviv B, Bronak S, Thein R. The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2013 Apr;15(4):178-81.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
21.04.2021/8.06.2021/10.06.2021

#### 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.

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>  
Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>  
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-862>  
Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-817>  
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

# Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования)

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

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

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности низких доз колхицина у пациентов с подагрой, получающих уратснижающую терапию (УСТ).

**Пациенты и методы.** В одноцентровое проспективное исследование включено 113 пациентов с подагрой. Основную группу составили 92 пациента, которым был назначен колхицин 0,5 мг/сут совместно с УСТ (аллопуринол или фебуксостат), контрольную группу — 21 пациент с противопоказаниями к терапии колхицином, который получал только УСТ. Данные пациентов вносили в индивидуальные регистрационные карты при первом визите, а также на 90-й и 180-й день после начала приема препаратов. Наличие приступов артрита регистрировалось врачом либо пациентом с помощью валидированного опросника. Сравнивали среднюю частоту приступов артрита в группах, их длительность и максимальную интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Проводили лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней мочевой кислоты (МК), глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинина, креатинфосфокиназы сыворотки.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты, не получавшие профилактическую противовоспалительную терапию, имели значимо большую длительность заболевания и количество пораженных суставов. За 6 мес наблюдения не было приступов артрита у 54% пациентов, которым был назначен колхицин, и только у 19% пациентов, не использовавших профилактическую противовоспалительную терапию ( $p=0,004$ ). Длительность приступов артрита и интенсивность боли по ВАШ были также статистически значимо меньшими в группе колхицина ( $p<0,031$  и  $p<0,01$  соответственно). Из-за развития нежелательных лекарственных реакций из исследования было исключено всего 3 пациента, принимавших колхицин. Средний сывороточный уровень МК к концу исследования в группе колхицина не отличался от такового в контрольной группе.

**Заключение.** Применение колхицина в дозе 0,5 мг/сут в течение 6 мес после начала УСТ является безопасным и позволяет снизить частоту и выраженность приступов артрита.

**Ключевые слова:** подагра; колхицин; уратснижающая терапия; противовоспалительная терапия; профилактика приступов.

**Контакты:** Максим Сергеевич Елисеев; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

**Для ссылки:** Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). Современная ревматология. 2021;15(4):50–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55

## Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study)

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

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

**Objective:** to investigate the efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with gout receiving urate-lowering therapy (ULT).

**Patients and methods.** A single-center prospective study included 113 patients with gout. The main group consisted of 92 patients who were prescribed colchicine 0.5 mg/day combined with ULT (allopurinol or febuxostat), control group — 21 patients with contraindications to colchicine therapy who received only ULT. Patient data were entered into individual registration cards at the first visit, as well as on the 90th and 180th day after the start of drug intake. The presence of arthritis attacks was recorded by doctor or patient using a validated questionnaire. We compared the mean frequency of arthritis attacks in the groups, their duration and maximum pain intensity according to the visual analogue scale (VAS). Laboratory tests included: complete blood count test, general urinary test, uric acid (UA), blood glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, serum creatine phosphokinase.

**Results and discussion.** Patients who did not receive prophylactic anti-inflammatory therapy had significantly longer duration of the disease and higher number of affected joints. For 6 months of follow-up, there were no arthritis attacks in 54% of patients who were prescribed colchicine, and only in 19% of patients who did not use prophylactic anti-inflammatory therapy ( $p=0.004$ ). The duration of arthritis attacks and the intensity of pain according to the VAS were also statistically significantly lower in the colchicine group ( $p<0.031$  and  $p<0.01$ , respectively). Due to the development of adverse events, related to colchicine therapy, only 3 were excluded from the study. The mean serum UA level

by the end of the study in colchicine group did not differ from that in the control group.

**Conclusion.** Administration of colchicine, 0.5 mg/dai for 6 months after initiation of ULT is safe and can reduce the frequency and severity of arthritis attacks.

**Key words:** gout; colchicine; urate-lowering therapy; anti-inflammatory therapy; arthritis attacks prevention.

**Contact:** Maxim Sergeevich Eliseev; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

**For reference:** Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50–55.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55

Подагрический артрит – самая распространенная форма воспалительного артрита [1]. В большинстве случаев подагру можно полностью контролировать с помощью уратснижающей терапии (УСТ), цель которой – стойкое поддержание сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) <360 мкмоль/л, что приводит к полному прекращению острых приступов артрита [2]. Препаратом первой линии УСТ является аллопуринол, в случае его неэффективности применяют другой ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат, и подобная схема терапии позволяет достичь целевого уровня МК и поддерживать его у подавляющего числа больных [3–4]. Однако в первые месяцы УСТ повышается риск обострения подагры, причем независимо от метода лечения, что может быть следствием изменения концентрации уратов [5–6]. Причины этой парадоксальной реакции неясны, предполагают, что происходит связанная с быстрым снижением уровня уратов дестабилизация физического и/или химического состояния имеющихся отложений кристаллов [7]. Частота возникновения острых приступов подагры, вызванных УСТ, со временем снижается, но это снижение становится значимым лишь после 1 года терапии и при условии, что сывороточный уровень МК остается низким [8].

Механизмы временного учащения приступов после начала УСТ требуют уточнения, успешная профилактика острых приступов артрита с помощью различных препаратов, в частности колхицина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), должна быть подтверждена в нескольких исследованиях, пока же частота использования такой терапии катастрофически низкая (9,4% пациентов, по данным M.L. Maes и соавт. [9]). Вместе с тем положение о необходимости лекарственной профилактики приступов подагрического артрита в начальном периоде УСТ было включено еще в первые рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению подагры 2006 г. [10], а также в рекомендации по подагре Ассоциации ревматологов России [11]. К сожалению, в нашей стране они не выполняются [12]. Одной из причин этого может быть низкая осведомленность врачей вследствие отсутствия до последнего времени в России исследований, посвященных применению противовоспалительной терапии при подагре.

**Цель** настоящей работы – изучение эффективности и безопасности превентивной профилактической противовоспалительной терапии низкими дозами колхицина у пациентов с подагрой, получающих УСТ в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [13].

**Пациенты и методы.** В открытое проспективное 6-месячное одноцентровое исследование было включено 113 пациентов с подагрой.

**Критерии включения:** диагноз подагры, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) /

EULAR (2015); возраст >18 лет; сывороточный уровень МК >360 мкмоль/л; наличие ≥1 приступа артрита за предшествующий включению в исследование год; подписанная форма информированного согласия.

**Критерии не включения:** использование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование; наличие противопоказаний к приему аллопуринола и фебуксостата; наличие любых других ревматических заболеваний; соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования.

Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 92 пациента, которым был назначен колхицин в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки, в контрольную группу – 21 пациент с противопоказаниями к приему колхицина. Противопоказаниями к назначению колхицина служили: данные анамнеза о диарее при приеме препарата в низких дозах (0,5–1 мг/сут), гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации – СКФ <50 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), нейтропения, прием верапамила, амиодарона, кетокконазола.

Период наблюдения за пациентами составил не менее 26 нед, в течение которых они получали УСТ и колхицин либо только УСТ.

При инициации УСТ назначали аллопуринол в дозе 100 мг/сут с последующим титрованием дозы (увеличение суточной дозы на 100 мг каждые 2 нед) до достижения целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л либо <300 мкмоль/л у пациентов с хроническим артритом, и/или подагрической артропатией, и/или наличием подкожных тофусов). Пациенты с неэффективностью аллопуринола или наличием противопоказаний к его приему либо нежелательных реакций (НР) получали фебуксостат в стартовой дозе 80 мг/сут с последующим ее увеличением до 120 мг/сут при недостижении целевого уровня МК сыворотки.

Данные пациентов вносили в индивидуальные регистрационные карты при первом визите, а также на 90-й и 180-й день после начала приема препаратов. Пациенты, принимавшие аллопуринол, дополнительно посещали врача каждые 2 нед для оценки эффективности препарата и решения вопроса о необходимости дальнейшей эскалации дозы, вплоть до достижения целевого уровня МК сыворотки. Пациенты, находившиеся на терапии фебуксостатом, посещали врача через 2 нед после начала приема препарата также для решения вопроса о выборе дозы.

Во время каждого планового визита проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней МК, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки. Во время дополнительных визитов определяли сывороточный уровень МК, АСТ, АЛТ и креатинина.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп  
Table 1. Characteristics of patients in the main and control groups

Параметр	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=21)	p
<b>Общая характеристика:</b>			
возраст, годы, M±SD	50,8±11,1	53,2±9,5	0,36
пол (мужчины/женщины), n (%)	89 (97)/3 (3)	18 (85,7)/3 (14,3)	0,048*
масса тела, кг, M±SD	97,2±19,5	93,3±17,9	0,39
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	30,7±5,8	29,9±5,9	0,58
<b>Лабораторные данные:</b>			
МК, мкмоль/л, M±SD	519,1±95,1	546,9±126,2	0,26
креатинин, мкмоль/л, M±SD	98,1±21,1	96,8±13,9	0,78
АСТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	20,6 [17,5; 25,5]	23,6 [16,9; 28]	0,45
АЛТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	25,6 [18,2; 36,3]	22,3 [16,6; 28,9]	0,31
КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	102,6 [75; 136,4]	96 [75; 104]	0,43
глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,9±1,3	5,5±1,2	0,31
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	80,1±20,9	78,2±18,7	0,72
<b>Клинические данные:</b>			
длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [4,8; 15,1]	13,6 [12,2; 18,1]	0,001*
число пораженных суставов в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	8 [7; 10]	0,016*
частота приступов артрита в год, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 12]	6 [5; 8]	0,2
наличие тофусов, n (%)	42 (46)	9 (42,9)	0,72

\*Статистически значимые различия. ИМТ – индекс массы тела.

Наличие приступов артрита регистрировалось либо врачом, либо пациентом с помощью валидированного опросника для определения обострения у больных с установленной подагрой, включающего четыре критерия: наличие артрита по мнению пациента; боль в покое >3 по числовой рейтинговой шкале (0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль); выявление 1 припухшего и 1 «теплого» сустава. Приступ артрита фиксировали при наборе ≥3 критериев [14]. Все пациенты вели дневник, в котором в случае развития приступа артрита отмечали дату его начала и окончания, интенсивность боли во визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Во время приступов пациенты принимали НПВП в максимальной допустимой дозе, выбор препарата осуществлялся индивидуально.

Сравнивали среднюю частоту приступов артрита, их длительность и максимальную интенсивность боли по ВАШ по мнению пациента.

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±SD) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни. Оценка качественных показателей в группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп на момент начала исследования представлена в табл. 1.

Пациенты контрольной группы, не получавшие профилактическую противовоспалительную терапию, в сравнении с пациентами основной группы имели статисти-

чески значимо большую длительность заболевания ( $p=0,001$ ) и большее число пораженных суставов ( $p=0,016$ ; см. табл. 1).

НР, связанные с приемом колхицина, зарегистрированы только у 3 пациентов, у которых развилась диарея, и они были исключены из исследования.

На протяжении первых 3 мес наблюдения в основной группе ни одного приступа артрита не было у 51 (57%) из 89 пациентов, тогда как в контрольной группе – лишь у 4 (19%) из 21 пациента ( $p=0,002$ ). В последующие 3 мес приступы артрита развились у 10 (11%) пациентов, получавших колхицин, и у 16 (76%) пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ). В целом за 6 мес наблюдения удалось избежать приступов артрита более чем у половины пациентов (54%) основной группы по сравнению с 19% пациентов группы контроля ( $p=0,004$ ; табл. 2).

Статистически значимые различия были получены и при сравнении средних значений интенсивности боли по ВАШ во время приступов артрита по оценке пациента (см. табл. 2). Причем, если в группе колхицина интенсивность боли в первые 3 мес наблюдения была выше, чем в последующий период (с 3-го по 6-й месяц;  $p=0,031$ ), то у пациентов, не получавших этот препарат, интенсивность боли в первые 3 мес и последующие 3 мес исследования практически не изменилась ( $p=0,56$ ).

Медиана длительности приступов артрита у пациентов основной группы, напротив, была меньшей, чем в контрольной группе. Так, если при профилактическом приеме колхицина артрит купировался в среднем за 4 дня, то у пациентов, не принимавших колхицин, – за 7 дней ( $p=0,031$ ; см. табл. 2).

В группе колхицина к моменту завершения исследования 43 пациента принимали аллопуринол и 46 – фебуксостат, в контрольной группе – соответственно 16 и 5. Средняя суточная доза аллопуринола составила  $372 \pm 164$  мг в основной группе и  $409 \pm 217$  мг в контрольной ( $p=0,41$ ); сред-

Таблица 2. Сравнение эффективности приема колхицина (основная группа) с отсутствием профилактической терапии (контрольная группа) у пациентов с подагрой, по данным 6-месячного наблюдения  
 Table 2. Comparison of the effectiveness of colchicine (main group) and no prophylactic therapy (control group) in patients with gout, according to 6-month follow-up

Параметр	Основная группа (n=89)	Контрольная группа (n=21)	p*
Пациенты без приступов артрита, n (%):			
0–3 мес	51 (57)	4 (19)	0,002
3–6 мес	79 (89)	5 (24)	<0,01
0–6 мес	48 (54)	4 (19)	0,004
Интенсивность боли по ВАШ при развитии артрита, мм, M±SD:			
0–3 мес	50,4±12,8	71,5±9,4	<0,01
3–6 мес	39,7±12,6	65,7±15,9	<0,01
0–6 мес	46,7±6,2	69±8,5	<0,01
Длительность приступов артрита, дни, Me [25-й; 75-й перцентили]:			
0–3 мес	5 [3; 7]	7 [6; 9]	0,047
3–6 мес	4 [2; 5]	8 [7; 9]	0,024
0–6 мес	4 [3; 6]	7 [6; 9]	0,031

\*Различия статистически значимы во всех случаях.

няя суточная доза фебуксостата – соответственно  $98 \pm 20$  и  $96 \pm 21$  мг ( $p=0,78$ ).

Вероятность достижения целевого уровня МК в группах также была сопоставимой: 61 (69%) из 89 пациентов в основной и 14 (67%) из 21 пациента в контрольной группе. Средний сывороточный уровень МК к концу исследования у получавших колхицин ( $308,8 \pm 73,4$  мкмоль/л) не отличался от такового в контрольной группе ( $314,0 \pm 55,6$  мкмоль/л),  $p=0,76$ .

**Обсуждение.** Данная работа – первая в нашей стране, в которой изучалась возможность длительного применения низких доз колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой.

Помимо максимального соответствия дизайну реальной клинической практике (благодаря минимально возможным критериям невключения в исследование и отказу от формирования группы сравнения путем рандомизации), отличительной особенностью исследования являлось то, что УСТ проводилась строго до достижения целевого уровня МК. Таким образом, большая часть пациентов достигла целевого уровня МК, а дозы уространижающих препаратов не были фиксированными, как, например, в исследованиях R.L. Wortmann и соавт. [15] и G.C. Vorstad и соавт. [16], титрование дозы проводилось до уровня МК  $>360$  мкмоль/л. Это важно, так как можно предположить, что чем сильнее снижается уровень МК, тем больше вероятность обострений артрита в первые недели УСТ. По данным M.A. Veskeg и соавт. [17], при приеме аллопуринола в дозе 300 мг/сут сывороточный уровень МК снижался в значительно меньшей степени, чем при использовании фебуксостата в дозах 80 и 120 мг/сут, реже достигалась нормоурикемия (МК  $<360$  мкмоль/л), при этом приступы артрита в первые 16–20 нед при терапии фебуксостатом регистрировались чаще, особенно при применении его максимальной дозы (120 мг/сут), которая оказывала наибольшее влияние на уровень урикемии. Поэтому важно было выяснить, насколько длительный прием колхицина будет оправдан при неукоснительном соблюдении базовых принципов УСТ, заключающихся в быстром достижении целевого уровня МК сыворотки ( $<360$  мкмоль/л и  $<300$  мкмоль/л у пациентов с тяжелой подагрой) [18].

Первое, на что следует обратить внимание при анализе полученных нами результатов, – редкое развитие НР при приеме колхицина. Препарат отменен лишь у 3 пациентов, которые были исключены из исследования. Во всех случаях реакции оказались нетяжелыми и ограничивались диареей, которая исчезала вскоре после прекращения приема препарата. Это можно объяснить тем, что доза колхицина была минимальной, а частота НР препарата зависит от дозы [19]. Так, низкие дозы колхицина (0,6 мг 1 или 2 раза в сутки), применяемые для профилактики приступов, переносятся лучше, чем более высокие дозы, которые использовались ранее для лечения острого приступа подагрического артрита (1,2 мг одномоментно, затем по 0,6 мг каждый час) [20]. В целом ожидаемая частота развития тошноты и диареи – самых частых НР при приеме колхицина в низких дозах – не превышает 5–10%, как и в нашей работе (3,3%) [21].

В настоящем исследовании низкая доза колхицина (0,5 мг/сут) позволила почти в 3 раза снизить вероятность развития хотя бы одного приступа артрита на протяжении полугода терапии (46% при приеме препарата и 19% в отсутствие его применения). Схожие данные были получены в ретроспективной работе J. Yu и соавт. [22], в которой анализировалась частота приступов артрита у пациентов, принимавших колхицин (средняя доза была сопоставима с таковой в нашем исследовании, но не фиксированной –  $0,53 \pm 0,15$  мг/сут), использовавших преднизолон (средняя доза –  $7,55 \pm 1,30$  мг/сут) и не получавших профилактическую терапию. Частота приступов даже при столь низкой дозе колхицина была в 12 раз меньше, чем в случаях без его применения, тогда как на фоне терапии преднизолоном приступы развивались лишь в 3 раза реже. Терапия колхицином способствовала и уменьшению интенсивности боли по ВАШ во время приступов артрита, что также согласуется с полученными нами данными.

В небольшое рандомизированное исследование G.C. Vorstad и соавт. [16] было включено 43 пациента с подагрой, у которых проводилось титрование дозы аллопуринола. Доза колхицина (пациенты получали препарат в течение 6 мес) составляла 1,2 мг/сут (0,6 мг 2 раза в сутки), т. е. намного превышала дозу, назначенную нашим больным,

что может объяснять некоторые различия в результатах. По крайней мере один приступ артрита был зафиксирован лишь у 33% получавших колхицин (по нашим данным, несколько чаще – у 46% пациентов). Однако, как и в настоящем исследовании, вероятность развития приступов в первые 3 мес терапии была выше, чем в последующие 3 мес, и различия касались в большей степени тех, кто принимал колхицин. Также авторами была показана и меньшая интенсивность боли при обострениях артрита при приеме колхицина по сравнению с плацебо. Была отмечена хорошая переносимость препарата, однако частота развития диареи в группе колхицина была выше, чем в группе плацебо (38,0 и 4,5% соответственно), снижение дозы колхицина до 0,6 мг/сут эти различия почти полностью нивелировало.

Таким образом, вероятно, минимальная доза препарата (0,5–0,6 мг/сут) менее эффективна, чем доза 1,0–1,2 мг/сут, но переносится легче. Учитывая, что ни в одном из исследований ни проводилось сравнения указанных доз по эффективности и безопасности, остается неясно, какова оптимальная профилактическая доза колхицина.

Интересно, что, по данным ретроспективного анализа, проведенного M.L. Maes и соавт. [23], профилактика приступов артрита не ассоциировалась с существенно более низким

риском обострений, однако сами авторы указывают на ограничения исследования, а также на то, что у пациентов, принимающих с профилактической целью колхицин, НПВП или глюкокортикоиды, приверженность УСТ была лучше

Как уже отмечалось, вероятность приступов артрита в первые 3 мес выше, чем в последующие, тем не менее она сохраняется, а при отсутствии профилактики эти различия невелики. Это лишнее подтверждает, что длительность профилактического приема не должна быть менее 6 мес, что оговаривается в рекомендациях EULAR по лечению подагры [18] и не совпадает с рекомендациями ACR, согласно которым профилактика приступов может быть ограничена 3 мес [24]. В реальной же практике многие пациенты принимают профилактические дозы колхицина на протяжении года и более [25]. Однако вопрос об оптимальной длительности профилактики приступов артрита также пока не решен [26].

**Заключение.** На основании полученных данных можно, сделать следующие выводы: применение колхицина для предотвращения приступов подагрического артрита в первые месяцы УСТ эффективно и безопасно; необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию такой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. 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. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6):600–9. [Eliseev MS. Updated EULAR recommendations for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):600–9. (In Russ.)].
3. Janssen CA, Jansen TLTA, Oude Voshaar MAH, et al. Quality of care in gout: a clinical audit on treating to the target with urate lowering therapy in real-world gout patients. *Rheumatol Int*. 2017 Sep;37(9):1435–40. doi: 10.1007/s00296-017-3777-3.
4. 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.
5. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760–6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks when prescribing urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):760–6. (In Russ.)].
6. 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;51(3):321–5. doi: 10.1002/art.20405.
7. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun;27(6):585–91. doi: 10.1080/15257770802136032.
8. Tilleman JA, Desimone EM II, McAuliffe R. Urate-lowering therapy for prevention and treatment of gout flare. *US Pharm*. 2017; 42(3):33–7.
9. Maes ML, Saseen JJ, Wright G, Claus LW. Utilization of acute gout prophylaxis in the real world: a retrospective database cohort analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Mar;40(3): 1017–26. doi: 10.1007/s10067-020-05265-3.
10. 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312–24. doi: 10.1136/ard.2006.055269. Epub 2006 May 17.
11. Насонов ЕЛ, редктор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253–64. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253–64].
12. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):3–9. [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorob'ev PA. An elderly patient with gout, treatment by a therapist. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2015; 21(5-6):3–9. (In Russ.)].
13. Подагра. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Gout. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
14. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):462–7. doi: 10.1002/art.40381.
15. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2386–97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
16. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2429–32.
17. 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.

18. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
19. Kuritzky L, Panchal R. Gout: non-steroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 Dec;24(4):397-401. doi: 10.3109/15360288.2010.526689.
20. Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs*. 2010 Aug 20;70(12):1603-13. doi: 10.2165/11205470-000000000-00000.
21. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/1381612824666180123110042.
22. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2):339-44. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467.
23. Maes ML, Saseen JJ, Wright G, Claus LW. Utilization of acute gout prophylaxis in the real world: a retrospective database cohort analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Mar;40(3):1017-26. doi: 10.1007/s10067-020-05265-3.
24. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
25. Schlesinger N, Etzel CJ, Greenberg J, et al. Gout prophylaxis evaluated according to the 2012 American College of Rheumatology Guidelines: analysis from the CORRONA Gout Registry. *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):924-30. doi: 10.3899/jrheum.150345. Epub 2016 Mar 15.
26. Talaat M, Park K, Schlesinger N. Contentious Issues in Gout Management: The Story so Far. *Open Access Rheumatol*. 2021 May 12;13:111-122. doi: 10.2147/OARRR.S282631. eCollection 2021.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2021/18.07.2021/21.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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>

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

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

# Результаты проспективного 6-летнего наблюдения эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у больных старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и мультиморбидностью

Летаева М.В., Королева М.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С.,  
Аверкиева Ю.В., Усова Е.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово  
Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность терапии Алфлутоном у пациентов старческого возраста (75–90 лет) с остеоартритом (ОА) коленного сустава и мультиморбидностью по результатам проспективного 6-летнего наблюдения.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 38 женщин старческого возраста с ОА коленного сустава (по критериям ACR, 1986) II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нуждавшихся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациентки получали инъекции Алфлутона по 1 мл внутримышечно курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом (12 курсов). Эффективность терапии оценивали по ВАШ, индексу WOMAC и опроснику EQ-5D. Безопасность терапии контролировали на протяжении всего периода наблюдения. Длительность исследования составила 6 лет.

**Результаты и обсуждение.** Полный курс лечения Алфлутоном закончили 29 (76,3%) пациенток. Выбыли из исследования 9 (23,7%) больных из-за невозможности посетить лечебный центр (по причинам, не связанным с проведением исследования).

У пациенток старческого возраста с ОА коленного сустава выявлен высокий уровень мультиморбидности – в среднем 5 сопутствующих заболеваний.

Отмечалось существенное уменьшение боли по ВАШ ( $\geq 20\%$ ): к визиту (В) 1 – у 76,3%, к В2 – у 71,0%, к В3 – у 68,4%, к В4 – у 63,1% и к В5 – у 55,2% больных. К 21-му дню терапии Алфлутоном установлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC ( $p < 0,001$ ) и улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D ( $p = 0,016$ ). Данные показатели оставались относительно стабильными на протяжении всего последующего наблюдения. К 12-му месяцу зарегистрировано уменьшение потребности в приеме НПВП ( $p = 0,005$ ).

Рентгенологическое прогрессирование ОА  $\geq 1$  стадии по Kellgren–Lawrence на фоне терапии Алфлутоном через 36 мес зафиксировано у 10,5% пациенток, через 72 мес – у 50,0%. Серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения не выявлено.

**Заключение.** Результаты 6-летнего проспективного исследования демонстрируют высокую эффективность Алфлутона у больных старческого возраста с ОА коленного сустава. Полученные данные подтверждают безопасность длительного лечения этим препаратом пациентов старческого возраста с высокой мультиморбидностью, что позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии в комплексной терапии ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит; старческий возраст; Алфлутон; эффективность; безопасность; проспективное наблюдение; симптоматические препараты замедленного действия.

**Контакты:** Марина Васильевна Летаева; letaeva@yandex.ru

**Для ссылки:** Летаева МВ, Королева МВ, Раскина ТА и др.

Результаты проспективного 6-летнего наблюдения эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у больных старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и мультиморбидностью. Современная ревматология. 2021;15(4):56–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-56-62

## Results of a prospective 6-year observational study of the efficacy and safety of a bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and multimorbidity

Letaeva M.V., Koroleva M.V., Raskina T.A., Malysenko O.S.,  
Averkiewa Yu.V., Usova E.V.

Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Kemerovo  
22a, Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of Alflutop therapy in elderly patients (75–90 years old) with knee osteoarthritis (OA) and multimorbidity based on the results of a prospective 6-year follow-up.

**Patients and methods.** The study included 38 elderly women with knee OA (according to ACR criteria, 1986) stage II–III by Kellgren–Lawrence grading system, with pain  $\geq 40$  mm by visual analogue scale (VAS), who needed to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Alflutop was administered as 1 ml intramuscular injections 20 consecutive days with a 6-month interval (12 courses). The effectiveness of therapy was assessed by VAS, WOMAC index and EQ-5D questionnaire. The safety of therapy was monitored throughout the

observation period. The duration of the study was 6 years.

**Results and discussion.** The full course of treatment with Alflutop was completed by 29 (76.3%) patients. Nine (23.7%) patients discontinued the study due to their inability to visit the treatment center (for reasons unrelated to the study).

In elderly patients with knee OA, high level of multimorbidity was revealed, 5 comorbidities on average.

There was a significant decrease in pain according to VAS ( $\geq 20\%$ ): by visit (V) 1 – in 76.3%, by V2 – in 71.0%, by V3 – in 68.4%, by V4 – in 63.1% and by V5 – in 55.2% of patients. By the 21st day of Alflutop therapy, a statistically significant decrease in the total WOMAC index ( $p < 0.001$ ) and an improvement in the quality of life according to the EQ-5D questionnaire ( $p = 0.016$ ) were found. These indicators remained relatively stable throughout the follow-up. By the 12th month, a decrease of the need of NSAIDs was registered ( $p = 0.005$ ).

X-ray progression of OA stage  $\geq 1$  according to Kellgren–Lawrence on Alflutop therapy after 36 months of observation was recorded in 10.5% of patients, after 72 months – in 50.0%. No serious adverse events were registered during entire observation period.

**Conclusion.** The results of a 6-year prospective study demonstrate the high efficacy of Alflutop in elderly patients with knee OA. The obtained data confirm the safety of long-term treatment with this drug in elderly patients with high multimorbidity, which makes it the first-line drug in the complex therapy of OA.

**Key words:** osteoarthritis; old age; Alflutop; efficacy; safety; prospective observation; symptomatic slow-acting drugs

**Contact:** Marina Vasilievna Letaeva; letaeva@yandex.ru

**For reference:** Letaeva MV, Koroleva MV, Raskina TA, et al. Results of a prospective 6-year observational study of the efficacy and safety of a bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and multimorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):56–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-56-62

Старение – биологический процесс, приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма, характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти [1]. Возрастные нарушения, затрагивающие костно-мышечную систему, сопровождаются снижением мышечной силы и массы (динапения и саркопения), уменьшением функциональной активности и автономности пациента. Возникают дистрофические изменения суставных хрящей, субхондральный склероз, субхондральные кисты, снижается степень конгруэнтности суставных поверхностей. Большое значение имеют хроническая микротравматизация суставов, дегенерация и деструкция суставного хряща, вызывающие воспаление и формирование синовита с очаговой гипоксией и ишемией кости [2]. В организме развиваются изменения, которые, с одной стороны, усиливают адаптационные, приспособительные процессы, а с другой – являются инволютивными и способствуют появлению хронических заболеваний, число которых увеличивается с возрастом и приводит к возникновению мультиморбидной патологии.

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в пожилом и старческом возрасте является остеоартрит (ОА) коленного сустава. ОА относят к заболеваниям с высоким уровнем мультиморбидности, причем установлено, что пациенты с ОА имеют значительно больший риск развития мультиморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие. Так, по данным K.W. Chan [3], у 1 пациента с ОА отмечалось в среднем 3,2 заболевания, в другом исследовании их число достигало 5–6 [4]. U.T. Kadam и соавт. [5] выявили высокий индекс мультиморбидности ( $\geq 6$  патологий) у 35% лиц с ОА и средний (5–6 патологий) у 25%.

В свою очередь, ОА способствует прогрессированию мультиморбидных заболеваний и повышению риска смертности как общей, так и связанной с кардиоваскулярными катастрофами [6]. Установлено, что наличие ОА в 1,5 раза увеличивает риск общей и в 1,7 раза – риск кардиоваскулярной смертности начиная с 35-летнего возраста, что обусловлено снижением уровня физической активности, наличием сопутствующих заболеваний, неблагоприятными эффектами препаратов, используемых при лечении ОА [7].

Симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA)

обладают анальгетическим эффектом и участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА. Современные лекарственные средства, применяемые у лиц с ОА и высокой коморбидностью, оказывают значимый терапевтический эффект и отличаются благоприятным профилем безопасности [8]. Согласно обновленному алгоритму рекомендаций по ведению пациентов с ОА коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) 2019 г., SYSADOA, к которым относится и Алфлутоп, являются обязательным компонентом терапии ОА.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования, в которых оцениваются эффективность и безопасность Алфлутопа у пациентов старческого возраста с ОА коленного сустава и высоким уровнем мультиморбидности, немногочисленны, что послужило основанием для проведения данной работы.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность терапии Алфлутопом у пациентов старческого возраста (75–90 лет) с ОА коленного сустава и мультиморбидностью в проспективном 6-летнем наблюдении.

**Пациенты и методы.** Работа выполнена на клинической базе ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.). Все участники до начала исследования подписали информированное согласие.

Длительность исследования составила 6 лет, число визитов (В) – 6: В0 – 1-й день (включение в исследование и начало терапии); В1 – 21-й день терапии, В2, В3, В4, В5 – через 12, 24, 36 и 72 мес после начала лечения соответственно.

**Критерии включения:** подписанное информированное согласие на участие в исследовании, женщины старческого возраста (75–90 лет, критерий ВОЗ, 2021) с ОА коленного сустава по критериям ACR (American College of Rheumatology, 1986), с болью в коленном суставе  $\geq 40$  мм по визуальной

аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе  $\geq 30$  дней в предшествующие 3 мес.

**Критерии не включения:** непереносимость препарата Алфлутоп, аллергические реакции на морепродукты, остеонекроз суставных поверхностей, внутрисуставное введение любых препаратов в предшествующие 6 нед, прием SYSADOA менее чем за 3 мес до начала исследования, травмы и/или операции на коленном суставе в анамнезе.

В исследование одномоментно включено 38 женщин 75–90 лет с установленным диагнозом ОА.

Общая характеристика участниц исследования представлена в табл. 1. У всех пациенток проведен анализ мультиморбидной патологии (табл. 2). Ведущее место в ее структуре занимали заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь (ГБ), которой страдали 100% пациенток и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 68,4%. В среднем на 1 больную приходилось 5 сопутствующих заболеваний.

Влияние сопутствующей патологии на отдаленный прогноз оценивалось с помощью индекса коморбидности Charlson. Индекс представляет собой балльную оценку (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза 10-летней летальности, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, 3–4 баллах – 52%,  $\geq 5$  баллах – 85%. Индекс Charlson составил 1–2 балла у 2 (5,3%) пациенток, 3–4 балла – у 26 (68,4%),  $\geq 5$  баллов – у 10 (26,3%).

Лечение сопутствующей патологии проводилось у всех участниц исследования. В среднем пациентки принимали  $5 \pm 2$  различных препаратов, что указывает на наличие у них полипрагмазии. Наиболее часто назначались блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – у 37 (97,4%), диуретики – у 32 (84,2%), антитромботические препараты (антикоагулянты и антиагреганты) – у 27 (71,1%), бета-адреноблокаторы – у 25 (65,8%), антагонисты кальция – у 27 (71,1%), агонисты имидазолиновых рецепторов – у 10 (26,3%), пероральные сахароснижающие препараты (метформин) – у 4 (10,5%), ингибиторы протонной помпы совместно с НПВП – у 38 (100%) больных.

Пациентки получали инъекции Алфлутопа по 1 мл внутримышечно курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 6 лет (всего 12 курсов).

Эффективность терапии оценивалась при каждом визите с помощью индекса WOMAC. Ответом на проводимую терапию считалось уменьшение боли по ВАШ на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем.

Для определения качества жизни (КЖ) применяли опросник EQ-5D. Результаты ответов представлены в виде «индекса здоровья» EQ-5D-utility и ВАШ (так называемый термометр здоровья). Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения:  $< 0,10$  балла – нет эффекта,  $0,10–0,24$  балла – минимальный,  $0,24–0,31$  балла – удовлетворительный и  $\geq 0,31$  балла – выраженный эффект.

Для оценки рентгенологического прогрессирования ОА всем больным во время В0, В4 (36 мес), В5 (72 мес) выполняли рентгенографию коленного сустава в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максималь-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток старческого возраста с ОА коленного сустава

**Table 1.** Clinical characteristics of elderly patients with knee OA

Показатель	Значение
Количество больных, n	38
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	78,8 [76,8; 80,3]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, n (%):	
II	24 (63,2)
III	14 (36,8)
Продолжительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 11;3]

**Таблица 2.** Структура мультиморбидной патологии у пациенток старческого возраста с ОА коленного сустава

**Table 2.** Structure of multimorbid pathology in elderly patients with knee OA

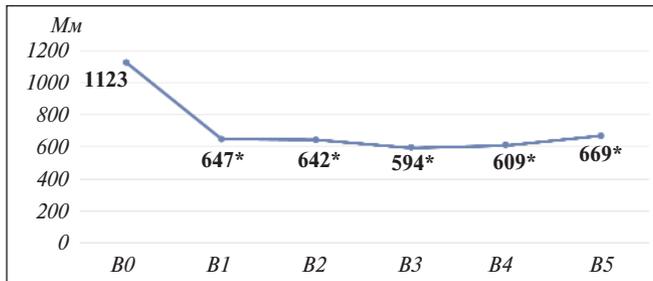
Сопутствующие заболевания	Количество больных (n=38)	
	абс.	%
ГБ	38	100
ОНМК	4	10,5
ИБС	26	68,4
Ожирение	12	31,5
СД 2-го типа	4	10,5
ХОБЛ	12	31,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	5,2
Хронический холецистит	12	31,5
Хронический панкреатит	10	26,3
Желчнокаменная болезнь	14	36,8
Мочекаменная болезнь	8	21,0
Хронический пиелонефрит	24	63,1

**Примечание.** ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ного разгибания колена с целью наилучшей визуализации. Рентгенограммы оценивались одним врачом-рентгенологом.

Для определения безопасности терапии Алфлутопом нежелательные явления (НЯ) регистрировались на протяжении всего периода наблюдения.

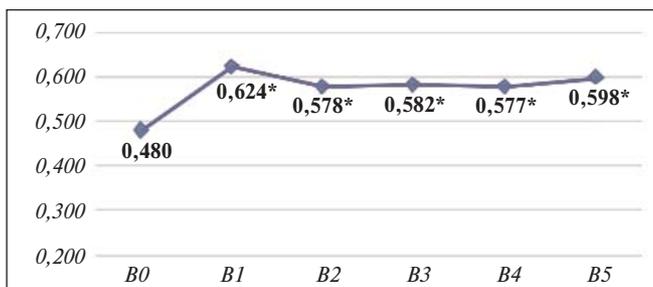
Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica версии 6.1.478 для Windows (StatSoft Inc., США). Итоговый анализ выполняли в популяции Intent-to-Treat (ИТТ), в которую вошли все больные, получившие хотя бы одно введение Алфлутопа. Популяции ИТТ и Per Protocol (PP) были сопоставимы. Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для характеристики качественных признаков указывались абсолютная и/или относительная величины в процентах. Для оценки значимости различий по ко-



**Рис. 1.** Суммарный индекс WOMAC у больных ОА коленного сустава исходно и на фоне терапии. Здесь и на рис. 2:

\* –  $p \leq 0,001$  по сравнению с исходными показателями

**Fig. 1.** Total WOMAC index in patients with knee OA at baseline and during therapy. Here and in Fig. 2: \* –  $p \leq 0,001$  in comparison with the initial indicators



**Рис. 2.** Среднее значение «индекса здоровья» EQ-5D у больных ОА коленного сустава исходно и на фоне терапии

**Fig. 2.** The average value of the «health index» EQ-5D in patients with knee OA at baseline and during the therapy

личественным показателям использовали критерий Краскала–Уоллиса, для выявления различий по качественным признакам – двусторонний точный критерий Фишера или  $\chi^2$  Пирсона. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости применяли скорректированное значение  $p$ -value.

**Результаты.** Полный курс лечения Алфлутопом закончили 29 (76,3%) пациенток. Выбыли из исследования 9 (23,7%) больных: 4 (10,5%) – после В3 и 5 (10,5%) – после В4 из-за невозможности посещать лечебный центр (эта причина не была связана с проведением исследования).

Установлено, что на фоне приема Алфлутопа в подавляющем большинстве наблюдений отмечалось существенное уменьшение боли в коленном суставе по ВАШ: к В1 уменьшение  $\geq 20\%$  зафиксировано у 76,3%, к В2 – у 71,0%, к В3 – у 68,4%, к В4 – у 63,1% и к В5 – у 55,2% больных.

Выявлено значимое снижение суммарного индекса WOMAC (рис. 1) в ходе всех визитов по сравнению с исходными показателями: В0 –  $1125 \pm 135,0$  мм, В1 –  $647 \pm 229,0$  мм, В2 –  $642 \pm 224,0$  мм, В3 –  $594 \pm 216,0$  мм, В4 –  $609 \pm 183,0$  мм, В5 –  $669 \pm 141,0$  мм ( $p \leq 0,001$  для всех случаев).

Уменьшение симптомов ОА привело к существенному снижению потребности в НПВП. К В1 отказались от приема НПВП 31,6% пациенток, к В2 – 47,4%, к В3 – 44,7%, к В4 – 50,0% и к В5 – 44,7%. Через 12 мес терапии значительно сократилось число дней приема НПВП – до 5 (0; 10) дней в месяц против 14 (7; 15) дней в месяц в начале исследования ( $p = 0,005$ ). Этот показатель оставался относительно стабильным на протяжении всего последующего наблюдения.

Оценка КЖ проводилась при каждом визите. При заполнении опросника EQ-5D во время В0 на проблемы со здоровьем в той или иной степени указали все опрошенные. «Индекс здоровья» по опроснику EQ-5D при включении в исследование составил 0,480 [0,480; 0,584]. Через 21 день (В1) после начала терапии отмечалось его значимое увеличение до 0,624 [0,507; 0,713],  $p = 0,016$ . В дальнейшем он оставался значимо ( $p \leq 0,001$ ) более высоким и к окончанию исследования (В5) находился на уровне 0,598 [0,499; 0,648], что соответствовало минимальному терапевтическому эффекту ( $\Delta EQ-5D = 0,187$ ; рис. 2).

Значение «термометра здоровья» EQ-5D значимо не менялось: к В1 оно достигло  $58,7 \pm 3,96$  мм по сравнению  $48,1 \pm 3,94$  мм на момент В0. Однако через 12 мес и до конца исследования отмечалось его значимое улучшение:  $74,2 \pm 2,95$ ;  $72,6 \pm 2,92$ ;  $70,1 \pm 3,65$  и  $67,7 \pm 2,54$  мм соответственно ( $p < 0,001$  для всех случаев).

Рентгенологическое прогрессирование ОА на фоне терапии Алфлутопом на  $\geq 1$  стадию по Kellgren–Lawrence зафиксировано на момент В4 в 10,5% случаев и на момент В5 в 50,0%.

За весь период наблюдения не зарегистрировано серьезных НЯ, в том числе и новых сердечно-сосудистых катастроф. За время исследования хотя бы одно НЯ выявлено у 12 (31,6%) больных. Повышение артериального давления (АД) зафиксировано в 8 (21,0%) случаях. При этом в 5 (13,6%) из них после первой инъекции отмечалось кратковременное однократное повышение АД не более чем на 10% по сравнению с исходным, не потребовавшее коррекции гипотензивной терапии и купированное приемом препаратов «короткого действия». У 3 (7,9%) больных возникла декомпенсация ГБ, после коррекции гипотензивной терапии АД стабилизировалось на оптимальном для них уровне (связи этого НЯ с исследуемым препаратом не выявлено).

Больные с СД 2-го типа на протяжении исследования не нуждались в коррекции гипогликемической терапии.

Клинически значимых изменений гематологических (клинический анализ крови) и биохимических (уровень билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, мочевины, липидограмма) показателей за весь период исследования не зарегистрировано. Отмечалось однократное повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы не более чем в 2 раза у 3 (7,9%) больных: на момент В2 – у 1 (2,6%) и на момент В4 – у 2 (5,3%), что не потребовало отмены или изменения лечения.

Головокружение зарегистрировано в 1 (2,6%) случае на момент В2 и головная боль – в 2 на момент В3. Данные симптомы, по мнению больных и исследователей, не были связаны с использованием Алфлутопа, носили кратковременный характер, купировались самостоятельно и не требовали изменения или отмены терапии.

За время наблюдения не выявлено аллергических реакций.

**Обсуждение.** Наличие мультиморбидности может значительно исказить результаты оценки воспалительной активности и оказывать не зависящее от активности болезни отрицательное влияние на оценку КЖ, связанного со здоровьем и функциональным статусом больного [9].

У больных старческого возраста с ОА коленного сустава выявлен высокий уровень мультиморбидности – в среднем 5 заболеваний. В опубликованных работах данный показа-

тель представлен в широком диапазоне. Минимальные значения приводят U. Tuominen и соавт. [10] – 2,0 и K.W. Chan [3] – 3,2. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами работы U.T. Kadam и соавт. [5] – 5,9. Максимальное число мультиморбидных состояний приводят И.Ю. Торшин и соавт. [11] –  $10,5 \pm 4,1$ , при этом у 76% больных ОА отмечалось >5 диагнозов.

Особый интерес с клинической точки зрения представляет структурный анализ мультиморбидной патологии. В то же время во многих исследованиях наличие тяжелой сопутствующей патологии являлось критерием невключения или не оценивалось. Абсолютное большинство работ, посвященных мультиморбидности при ОА, выполнено в группах пациентов среднего и пожилого возраста.

Ведущее место в структуре мультиморбидной патологии в нашем исследовании занимали заболевания сердечно-сосудистой системы: ГБ (100%) и ИБС (68,4%), что согласуется с данными И.Ю. Торшина и соавт. [11]: 86,0 и 71,0% соответственно. Представляются неоднозначными результаты, полученные в работе Н.А. Хитрова [12], в которой ГБ встречалась реже по сравнению с ИБС – соответственно в 44,6 и 87,4% случаев. В исследовании U. Tuominen и соавт. [10] ИБС регистрировалась в 2 раза реже – у 47,8% больных. Такие различия результатов могут быть связаны с большой вариабельностью возраста пациентов в разных исследованиях.

Самым распространенным и изученным к настоящему времени клиническим фенотипом ОА является метаболический, ассоциированный с метаболическим синдромом и СД. Его развитие в значительной степени связано с биологически активными веществами, вырабатываемыми жировой тканью, прежде всего адипокинами. Эти гормоны поддерживают хроническое воспаление, усиливая катаболические процессы в хряще, а также посредством синергического взаимодействия с интерлейкином 1 повышают синтез провоспалительных медиаторов, приводя к усилению процессов дегенерации в тканях сустава.

В нашем исследовании ожирение выявлено в 31,5% случаев, что превышает данные других авторов: 21,0% [11], 21,1% [12] и 22% [10], а СД 2-го типа – в 10,5%. Данные о СД как составной части структуры мультиморбидной патологии у больных ОА малочисленны, так как в большинстве работ СД является критерием невключения. В исследовании U. Tuominen и соавт. [10] количество пациентов с СД в 3 раза превышало полученные нами показатели (34,0%).

В нашем исследовании при оценке индекса Charlson у больных старческого возраста с ОА коленного сустава вероятность наступления смерти в ближайшие 10 лет составляла от 26 до 85%.

Наличие у пациента с ОА нескольких заболеваний поднимает вопрос о полипрагмазии и необходимости учитывать не только возможные НЯ тех или иных препаратов, но и их негативное взаимодействие. Так, в 2020 г. на конгрессе ESCO сообщалось, что при СД 2-го типа существует 133 потенциальных серьезных взаимодействия лекарственных средств, а при депрессии – 89. Это тем более важно для пожилых больных ОА, у которых часто встречаются обе нозологии [13].

В нашем исследовании лекарственную терапию сопутствующей патологии получали все пациентки. Установлено, что большинство больных принимали в среднем  $5,0 \pm 1,5$

различных препаратов. На фоне высокой мультиморбидности и полипрагмазии возникает риск увеличения случаев НЯ и ухудшения течения всех заболеваний. Поэтому для лечения ОА целесообразно назначение не только эффективных, но и безопасных препаратов, среди которых наиболее значимыми являются SYSADOA.

Более чем 25-летний опыт применения Алфлутопа у больных ОА в России свидетельствует о его эффективности и безопасности [14–16]. Данные настоящего проспективного исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ, в которых показаны уменьшение боли, улучшение функции суставов и оценки состояния здоровья при использовании Алфлутопа у лиц с ОА коленного сустава и мультиморбидностью. Так, уже к 21-му дню терапии этим препаратом выявлена положительная динамика индекса WOMAC ( $p < 0,001$ ) и показателей КЖ по опроснику EQ-5D ( $p = 0,016$ ), которая сохранялась на протяжении всего наблюдения.

Проведенный А.Е. Каратеевым [16] анализ 37 клинических исследований (из них 15 ОА коленного сустава), посвященных оценке эффективности и безопасности Алфлутопа, продемонстрировал хороший терапевтический потенциал препарата: после курсового применения отмечалось снижение интенсивности боли на 40–60% по сравнению с исходным уровнем.

Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления суставного хряща, что объясняет его анальгетическое действие. Прекращение приема или снижение суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА, поскольку это позволяет уменьшить риск развития НЯ, характерных для данного класса препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании уменьшение симптомов ОА привело к снижению потребности в НПВП уже после первого курса терапии. Это согласуется с результатами работы Е.П. Шараповой и соавт. [15], в которой было установлено, что при применении Алфлутопа 21% больных полностью отказались от приема НПВП, а 79% смогли снизить их дозу.

Проблема безопасности лекарственной терапии чрезвычайно актуальна для лиц старческого возраста. Одной из задач нашего исследования являлась оценка безопасности терапии Алфлутопом у больных 75 лет и старше, так как именно у этой категории увеличен риск развития НЯ на фоне мультиморбидности и полипрагмазии. В настоящей работе не выявлено серьезных НЯ, клинически значимых отклонений показателей жизненно важных функций и лабораторных параметров в течение всего периода наблюдения. Полученные результаты согласуются с данными обзора 37 клинических исследований Алфлутопа [16]. Следует отметить, что в большинстве опубликованных работ отсутствуют сведения о коморбидной патологии, причем в некоторых из них ее наличие являлось критерием невключения. В то же время в подавляющее число исследований были включены лица 45–75 лет, для которых характерны различные сопутствующие заболевания. В большинстве работ не выявлено ни одного случая значимых лекарственных осложнений, в том числе у коморбидных пациентов с АГ, СД 2-го типа и атеросклерозом в возрасте до 75 лет [16, 17].

Короткий период наблюдения для препаратов с медленным развитием эффекта может занижать частоту НЯ, поэтому для оценки безопасности наиболее применимы длительные наблюдения. Так, в исследовании Е.П. Шараповой и соавт. [18] за 2 года динамического наблюдения не установлено клинически значимых изменений функциональных показателей внутренних органов, включая данные лабораторных и инструментальных обследований, а также серьезных НЯ. Клинически незначимые НЯ разрешались самостоятельно и не требовали отмены препарата. В другом исследовании этих же авторов [15] за 2 года наблюдения выполнено около 3500 инъекций Алфлутопа, при этом необходимость прерывания лечения из-за НЯ возникла лишь в 2 случаях. По данным

Л.К. Пешехоновой и соавт. [14], на фоне лечения ОА коленного сустава Алфлутопом в течение 2 лет отмечены единичные НЯ со стороны ЖКТ: гастралгия и тошнота — у 2 пациентов, диарея и метеоризм — у 1. НЯ купированы симптоматическими лекарственными средствами.

**Заключение.** Результаты 6-летнего проспективного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность Алфлутопа у больных старческого возраста с ОА коленного сустава. Подтверждена безопасность длительного лечения Алфлутопом больных старческого возраста с высокой мультиморбидностью, что позволяет рассматривать его в качестве препарата «первой линии» в комплексной терапии ОА.

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

- Петровский БВ, редактор. Большая медицинская энциклопедия. Том 24. Москва; 1985. 597 с. [Petrovskii BV, ediktor. *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Big medical encyclopedia]. Vol. 24. Moscow; 1985. 597 p.]
- Злобина И, Кривцунов А, Бочарова К. Возрастные изменения опорно-двигательного аппарата: своевременное выявление, лечение и реабилитация. *Врач*. 2015; (6):23-6. [Zlobina I, Krivtsunov A, Bocharova K. Age-related changes of the musculoskeletal system: timely detection, treatment and rehabilitation. *Vrach*. 2015;(6):23-6. (In Russ.)]
- Chan KW. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2009 Jun;15(3):168-72.
- Marshall DA, Liu X, Barnabe C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019 Nov;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334.
- Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a casecontrol study of general practice consultants in England and Wales U T. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14. doi: 10.1136/ard.2003.007526.
- Wilkie R. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a Cox proportional hazards model. *RMD Open*. 2019 Nov 13;5(2):e001048. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001048. eCollection 2019.
- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 8; 342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- 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.
- Ли́ла АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. *Современная ревматология*. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2019-3-4-9.
- Tuominen U, Blom M, Hirvonen J, et al. The effect of co-morbidities on health-related quality of life in patients placed on the waiting list for total joint replacement. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Mar 15;5:16. doi: 10.1186/1477-7525-5-16.
- Торшин ИЮ, Ли́ла 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.)].
- Хитров НА. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2015;(7):363-8. [Khitrov NA. Osteoarthritis. A set of clinical forms and concomitant diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(7):363-8. (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Ли́ла АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология*. 2021;15(2):112-9. [Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119.
- 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):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 совет*. 2016;(11):100-4. (In Russ.)]. doi:10.21518/2079-701X-2016-11-100-104.
- 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 применения. *Современная ревматология*. 2020; 14(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva 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.
- 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.  
17. Зимницкая ОВ, Петрова ММ, Шестерня ПА. Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2021;15(3):103–10. [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):103–10. (In Russ.)).  
doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-103-110.  
18. Шаропова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность Алфлутопа в лечении больных ос-

теоартритом коленных суставов: много-центровое открытое рандомизированное клиническое исследование. Фарматека. 2020;27(13):87-95. [Sharapova HE, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. The effectiveness and safety of Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis of knee joints: Multi-center open randomized clinical trial. *Farmateka*. 2020;27(13):87-95. (In Russ.)).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/17.07.2021/20.07.2021

#### 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 Biotehnos. 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.

Летаева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

Королева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0184-7997>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-42>

Мальшенко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-8272-3736>

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Усова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2988-1652>

## Лечение остеоартрита коленного сустава у женщин с избыточной массой тела в амбулаторной практике

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Аронова Е.С., Алексеева О.Г.,  
Шахраманова Е.Л., Кудрявцева А.В., Зоткин Е.Г.

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

**Цель исследования** — оценка клинической эффективности и безопасности комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® при ОА коленного сустава у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела в условиях амбулаторной клинической практики. **Пациенты и методы.** В открытое проспективное наблюдательное одноцентровое постмаркетинговое исследование включено 30 женщин 50–75 лет (средний возраст  $62,3 \pm 6,3$  года) в постменопаузе с ОА коленного сустава. Индекс массы тела (ИМТ) у пациенток составлял  $>25$  (средняя масса тела  $85,3 \pm 15,3$  кг). Рентгенологически подтвержденный первичный гонартроз II стадии по Kellgren–Lawrence выявлен у 26 (87,0%) пациенток, III стадии — у 4 (13,0%). Длительность ОА коленного сустава варьировалась от 1 до 21 года (в среднем  $7,8 \pm 6,1$  года).

Артрофлекс® назначали по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. Во время трех визитов (исходно, через 1 и 3 мес) определяли потребность в приеме анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), возникновение нежелательных реакций (НР). Оценивали также состояние здоровья и уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженность боли и скованности, ограничения функции по опроснику WOMAC, усталости/утомляемости по шкале FACIT, индекс коморбидности Charlson, удовлетворенность врача результатами лечения с использованием шкалы IMOS, а также пациента с помощью шкалы IMPSS.

**Результаты и обсуждение.** Установлены статистически значимое снижение показателя боли по ВАШ, улучшение состояния здоровья, индекса WOMAC у подавляющего числа пациенток, независимо от ИМТ. Уменьшение усталости/утомляемости по шкале FACIT отметили 90% женщин, об удовлетворенности лечением, безотносительно к индексу коморбидности Charlson, сообщили 93% больных. Потребность в НПВП через один 1 мес применения комплекса Артрофлекс® снизилась на 7%, через 3 мес — на 23%. Установлена отрицательная обратная связь между исходным показателем состояния здоровья и оценкой эффективности терапии. Серьезных НР в ходе исследования не выявлено. **Заключение.** Показана целесообразность применения комплекса Артрофлекс® в реальной клинической практике у пациенток с ОА коленного сустава и избыточной массой тела.

**Ключевые слова:** остеоартрит коленных суставов; остеоартрит на фоне избыточной массы тела; шкала WOMAC; оценка усталости/утомляемости по опроснику FACIT; индекс коморбидности Charlson; комплекс для поддержания здоровья суставов Артрофлекс®.

**Контакты:** Ирина Степановна Дыдыкина; [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

**Для ссылки:** Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Аронова ЕС и др. Лечение остеоартрита коленного сустава у женщин с избыточной массой тела в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2021;15(4):63–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-63-67

## Treatment of knee joint osteoarthritis in overweight women in outpatient practice Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Aronova E.S., Alekseeva O.G., Shakhramanova E.L., Kudryavtseva A.V., Zotkin E.G.

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

**Objectives:** evaluation of the clinical efficacy and safety of the healthy joints maintaining compound Artroflex® in knee osteoarthritis (OA) in postmenopausal overweight women in outpatient clinical practice.

**Patients and methods.** An open, prospective observational single-center post-marketing study included 30 postmenopausal women 50–75 years old (mean age  $62.3 \pm 6.3$  years) with knee OA. Patient body mass index (BMI) was  $>25$  (mean body weight  $85.3 \pm 15.3$  kg). Radiographically confirmed primary gonarthrosis stage II according to Kellgren–Lawrence was detected in 26 (87.0%) patients, stage III — in 4 (13.0%). The duration of knee OA ranged from 1 to 21 years (average  $7.8 \pm 6.1$  years).

Artroflex® was prescribed 1 capsule 2 times a day for 3 months. During three visits (baseline, after 1 and 3 months), the need for analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the occurrence of adverse reactions (AR) were determined. Health status and pain level were also assessed using a visual analogue scale (VAS), the severity of pain and stiffness, limited function according to the WOMAC questionnaire, fatigue/fatigue according to the FACIT scale, the Charlson comorbidity index, satisfaction of the doctor with the results of treatment using the IMOS scale, and satisfaction of the patient with using the IMPSS scale.

**Results and discussion.** A statistically significant decrease in the pain score according to the VAS, an improvement in health status, and the WOMAC index were found in the overwhelming number of patients, regardless of BMI. 90% of women noted decrease in fatigue/fatigue on the FACIT scale, and 93% of patients reported satisfaction with treatment, regardless of the Charlson comorbidity index. The need for NSAIDs after one month of use of the Artroflex® compound decreased by 7%, after 3 months — by 23%. A negative feedback was found between the baseline indicator of health status and the assessment of the effectiveness of therapy. No serious ARs were identified during the study.

**Conclusion.** Feasibility of using the Artroflex® compound in real clinical practice in patients with knee OA and excessive body mass has been shown.

**Key words:** knee osteoarthritis; osteoarthritis in overweight patients; WOMAC scale; assessment of fatigue/fatigue according to the FACIT questionnaire; the Charlson comorbidity index; healthy joints maintaining compound Artroflex®

**Contact:** Irina Stepanovna Dydykina; dydykina\_is@mail.ru

**For reference:** Kovalenko PS, Dydykina IS, Aronova ES, et al. Treatment of knee osteoarthritis in overweight women in outpatient practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):63–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-63-67

Остеоартрит (ОА) — наиболее часто встречающееся заболевание костно-мышечной системы, которое характеризуется болью, непродолжительной скованностью, нарушением функции и вовлечением всех структур, образующих сустав. ОА коленного сустава страдает 250 млн (3,8%) жителей планеты. В России, согласно официальным данным, ОА зарегистрирован приблизительно у 4 млн (2,9%) человек. Однако, по мнению экспертов, его реальная распространенность значительно выше — приблизительно 15 млн [1–3]. При поиске новых способов профилактики и подходов к лечению ОА необходимо учитывать гендерную диспропорцию в возрастной группе 60 лет и старше (в 2015 г. на 1000 мужчин приходилось 1854 женщины) и более высокую частоту развития данного заболевания у женщин [4]. ОА — возраст-зависимое заболевание, а увеличение доли пожилых и старых людей в популяции сопровождается ростом числа лиц с различной патологией, что диктует необходимость поиска безопасных способов лечения, реализации концепции активного долголетия и здоровой старости. Особое значение в этиологии и патогенезе ОА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, которые способны изменить естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе [5].

Лечение ОА направлено на уменьшение симптомов воспаления, предупреждение структурных изменений и сохранение функции пораженных суставов, улучшение качества жизни. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями назначение симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) рассматривается как базисная терапия ОА. SYSADOA — рецептурные препараты или пищевые добавки, произведенные на основе качественных фармацевтических субстанций: хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) [6, 7], основных компонентов соединительной ткани (ХС и ГС входят в состав кости, хряща, сухожилий, связок), обеспечивающих ее структурную целостность и выполнение биомеханических функций.

Комплекс для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® включает в себя ГС, стабилизированный хлоридом калия (500 мг), в сочетании с ХС (400 мг) и обладает синергидным симптом- и структурно-модифицирующим эффектом. В отличие от глюкозамина гидрохлорида (ГГХ), ГС имеет большую молекулярную массу, стабилизирован с помощью хлорида натрия или хлорида калия до кристаллического ГС, который применяется в качестве рецептурного препарата в большинстве стран мира [8, 9], в то время как производство ГГХ не требует особых усилий, поэтому эта соль наиболее часто используется в пищевых добавках [9]. Биодоступность ГС достигает 44% и обеспечивает высокую концентрацию глюкозамина в крови [8]. ГС по сравнению с ГГХ является источником не только глюкозамина, но и иона сульфата, необходимого для синтеза гликозаминогликанов и восполнения дефицита сульфата при недостаточном его поступлении с пищей [10, 11]. Практически все сульфатированные полисахариды оказывают выраженное противовоспалительное действие [12].

**Цель исследования** — оценка клинической эффективности и безопасности комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® при ОА коленного сустава у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела в условиях амбулаторной клинической практики.

**Пациенты и методы.** В открытое проспективное наблюдательное одноцентровое постмаркетинговое исследование включено 30 женщин 50–75 лет (средний возраст  $62,3 \pm 6,3$  года) в постменопаузе с индексом массы тела (ИМТ)  $>25$  (средняя масса тела  $85,3 \pm 15,3$  кг) с ОА коленного сустава. Рентгенологически подтвержденный первичный гонартроз II стадии по Kellgren–Lawrence выявлен у 26 (87,0%) пациенток, III стадии — у 4 (13,0%). Длительность ОА коленного сустава варьировалась от 1 до 21 года (в среднем  $7,8 \pm 6,1$  года). Исходно 18 (60%) женщин принимали нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (преимущественно мелоксикам или нимесулид) с разной частотой в стандартных суточных дозах. У 26 (86,7%) пациенток имелось 1 сопутствующее заболевание, более чем у половины —  $\geq 2$ .

**Таблица 1.** Динамика боли по ВАШ, индекса WOMAC, общего состояния здоровья, усталости/утомляемости по шкале FACIT через 1 и 3 мес терапии (n=30)

**Table 1.** Dynamics of pain according to VAS, WOMAC index, general health, fatigue/fatigue according to the FACIT scale after 1 and 3 months of therapy (n=30)

Показатель	Исходно	Через 1 мес	p	Через 3 мес
Боль по ВАШ (общий), баллы, М±σ	6,1±1,1	5,2±1,0	<0,05	3,7±1,2
WOMAC, баллы, М±σ:				
общий	42,4±17,3	36,7±16,2	<0,05	23,3±14,0
боль	8,5±3,3	6,9±2,8	<0,05	4,3±2,2
скованность	3,5±1,8	2,8±1,5	<0,05	2,0±1,3
физическая функция	30,5±13,2	26,9±12,8	<0,05	16,8±11,7
боль при ходьбе	6,0±1,2	5,0±1,1	<0,05	3,7±1,2
состояние здоровья	5,9±1,3	5,1±1,2	<0,05	3,8±1,0
FACIT, баллы, М±σ	35,6±8,3	—	—	41,1±5,9
FACIT <30, n (%)	7 (23,3)	—	—	1 (3,3)



пациентка. Случаев ухудшения состояния не было.

Врачи также в большинстве случаев (64%) зафиксировали улучшение состояния больных, при этом в 7 (23%) наблюдениях значительное. По мнению врачей, эффект отсутствовал у 4 (13%) женщин.

При анализе связи между оценкой эффективности терапии врачом и пациентом, качеством жизни и другими исходными показателями была установлена отрицательная обратная корреляция исходных значений состояния здоровья (в баллах) с оценкой эффективности лечения по мнению врача и пациента:  $r=-0,517$  ( $p=0,00339$ ) и  $r=-0,495$  ( $p=0,00537$ ) соответственно.

За время наблюдения серьезных НР не выявлено. Двое больных сообщили об усилении перистальтики кишечника, не потребовавшей медицинской коррекции или отмены препарата: у одной пациентки эти явления наблюдались в первые 2 дня после начала приема комплекса, у другой – периодически в течение всего периода исследования. Еще 1 больная указала на появление сыпи на медиальной поверхности правого предплечья и плеча на 4-й день лечения. Все симптомы исчезли самостоятельно. На момент 3-го визита у 1 пациентки выявлена однократная кратковременная гиперемия и отечность век, что не потребовало медицинского вмешательства, связь с приемом комплекса ХС + ГС сомнительна.

**Обсуждение.** Исследование продемонстрировало эффективность и безопасность комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® у женщин в постменопаузальном периоде с ОА коленного сустава и избыточной массой тела. Установлено статистически значимое снижение уровня боли по ВАШ и боли при ходьбе, улучшение состояния здоровья и индекса WOMAC у подавляющего числа пациенток как через 1 мес, так и через 3 мес наблюдения. Эффект терапии не зависел от приема НПВП. Через 1 мес исследования отмечено уменьшение потребности в НПВП на 7%, а через 3 мес – на 23%. ИМТ не оказывал влияния на эффективность лечения. При этом статистически значимая положительная динамика скованности по WOMAC и показателей шкалы FACIT выявлена в группе пациенток с ожирением II степени. Не отмечено зависимости статистически значимого снижения динамики боли по ВАШ, параметров WOMAC боль и боли при ходьбе от исходного значения усталости/утомляемости по шкале FACIT.

К моменту завершения исследования большая часть пациенток и врачей были полностью удовлетворены результатами лечения. Исходный индекс коморбидности Charlson не влиял на степень удовлетворенности лечением и оценку его эффективности.

Таблица 3. Динамика показателей эффективности терапии в зависимости от ИМТ через 3 мес лечения (n=30), баллы (M±σ)

Table 3. Dynamics of therapy efficacy indicators depending on BMI after 3 months of therapy (n=30), points (M±σ)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	p
<b>Боль по ВАШ (общий):</b>			
степень 0	5,6±1,3	3,7±0,9	0,01
степень 1	6,3±1,2	4,1±1,5	0,001
степень 2	6,2±0,7	3,1±0,9	0,01
<b>WOMAC общий:</b>			
степень 0	35,8±11,4	20,3±11,0	0,04
степень 1	36,9±19,1	22,5±17,9	0,01
степень 2	56,2±12,7	26,2±11,2	0,01
<b>WOMAC боль:</b>			
степень 0	7,8±2,0	4,3±2,3	0,01
степень 1	6,9±3,3	3,8±2,4	0,01
степень 2	11,1±3,2	4,8±2,0	0,01
<b>WOMAC скованность:</b>			
степень 0	2,5±1,7	1,4±1,4	p>0,05
степень 1	3,5±2,1	2,4±1,5	p>0,05
степень 2	4,5±1,2	2,2±0,7	0,02
<b>WOMAC физическая функция:</b>			
степень 0	25,6±9,0	14,4±8,1	p>0,05
степень 1	26,5±15,1	16,1±15,4	0,009
степень 2	40,8±8,8	19,1±9,5	0,01
<b>Боль при ходьбе:</b>			
степень 0	5,5±1,4	3,6±1,1	0,01
степень 1	6,3±1,2	4,1±1,6	0,001
степень 2	6,1±0,9	3,3±0,8	0,01
<b>Состояние здоровья:</b>			
степень 0	5,5±1,4	3,9±1,1	0,02
степень 1	5,7±1,4	3,9±0,8	0,009
степень 2	6,3±0,9	3,3±0,9	0,01
<b>FACIT:</b>			
степень 0	36,7±8,2	40,1±5,0	p>0,05
степень 1	36,7±8,5	41,4±7,0	p>0,05
степень 2	35,5±4,8	43,0±4,4	0,01

Серьезных НР, связанных с приемом комплекса Артрофлекс®, не наблюдалось. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенной многоцентровой наблюдательной программы, которая продемонстрировала хорошее симптоматическое и структурно-модифицирующее действие изучаемой комбинации на основе ХС и ГС при ОА [13].

**Закключение.** Настоящее исследование и интерпретация полученных результатов имеют определенные ограничения, связанные с его открытым наблюдательным характером, отсутствием контрольной группы или группы сравнения, небольшим объемом выборки и недостаточной продолжительностью. В то же время положительные результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности применения комплекса Артрофлекс® в реальной клинической практике у пациенток с ОА коленного сустава и избыточной массой тела. Данные наблюдательных исследований показали, что применение комплекса Артрофлекс® снижает боль, улучшает функциональное состояние суставов, позволяет уменьшить потребность в НПВП, хорошо переносится и, как следствие, ассоциируется с улучшением качества жизни больных.

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

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
2. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Pyanykh SE. New opportunities in the treatment of osteoarthritis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;(6-8):4-7. (In Russ.)].
3. Лапшина СА, Фейсханова ЛИ, Нурмиева АР, Садриев КА. Остеоартрит у пациентов с компонентами метаболического синдрома. Терапия. 2019;5(8):52-8. [Lapshina SA, Feiskhanova LI, Nurmieva AR, Sadriev KA. Osteoarthritis in patients with components of the metabolic syndrome. *Terapiya*. 2019;5(8):52-8. (In Russ.)].
4. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/)
5. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
6. 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 Apr 30; pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
7. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
8. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
9. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
10. Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, et al. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism*. 2001 Jul;50(7):767-70. doi: 10.1053/meta.2001.24201.
11. Cordoba F, Nimni ME. Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Mar;11(3):228-30. doi: 10.1016/s1063-4584(02)00351-5.
12. Zhang K, Liu Y, Zhao X, et al. Anti-inflammatory properties of GLPss58, a sulfated polysaccharide from *Ganoderma lucidum*. *Int J Biol Macromol*. 2018 Feb;107(Pt A):486-493. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.015
13. Каратеев АЕ, Барышева ЮВ, Белоконь ЯВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2020; 14(4):82-90. [Karateev AE, Barysheva YuV, Belokon YaV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):82-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.06.2021/9.07.2021/12.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Исследование спонсировалось компанией «Санфарма». 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 investigation has been conducted within scientific topic «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety problems of antirheumatic therapy» (№AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

The paper has been sponsored by SUN PHARMA company. 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.

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Кудрявцева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

# Response to Rituximab after Failure of Cyclophosphamide in the Induction Treatment in a Patient with cANCA-associated Vasculitis and Pachymeningitis: a Case Report

**Psenak O., MD, PhD, Greil R., MD, Prof.**

*Department of Internal Medicine III with Haematology, Medical Oncology, Haemostaseology, Infectiology and Rheumatology, Oncologic Centre;*

*Salzburg Cancer Research Institute – Laboratory for Immunological and Molecular Cancer Research (SCRI-LIMCR), Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria;*

*Cancer Cluster Salzburg, Salzburg, Austria*

**Address for correspondence:** *Rehabilitation clinic of the Paracelsus Private Medical University Salzburg  
Salzburger Straße 520, 5084 Großgmain, Austria*

A 36-year-old male patient who originally presented with recurrent inflammations in the mastoid, otitis media and peripheral facial paralysis was diagnosed with sterile pachymeningitis, associated with high titres of antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) directed against proteinase 3 (PR3). Induction therapy with oral prednisolone 1 mg/kg body weight and cyclophosphamide (CYC) 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. every 4 weeks was initiated. Due to side effects, increasing arthralgias and progressive meningitis after 5 doses of CYC, treatment was changed to rituximab (RTX), one cycle comprising two administrations of 1000 mg RTX i.v. two weeks apart, repeated every 6 months. After the very first cycle of RTX, we confirmed subjective improvement of the patient's fitness as well as radiologic response. Methotrexate (MTX) was added to ease arthralgias. Painful bleeding ulcerations on finger tips were successfully treated with 22 iloprost infusions. Up to date, we have administered 7 cycles of RTX and achieved complete remission of the cANCA-associated vasculitis. After the induction therapy, maintenance treatment with MTX or rituximab will be performed for at least 18–24 months.

We can demonstrate a complete remission with the use of RTX in a patient with cANCA-associated vasculitis and sterile pachymeningitis who failed to respond to the induction treatment with CYC. RTX has been well tolerated.

**Keywords:** *cANCA-associated vasculitis; case report; pachymeningitis; cyclophosphamide; rituximab.*

**Contact:** *Oskar Psenak; psenak@europe.com*

**For reference:** *Psenak O, Greil R. Response to rituximab after failure of cyclophosphamide in the induction treatment in a patient with cANCA-associated vasculitis and pachymeningitis: a case report. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(4):68–71.*

**DOI:** *10.14412/1996-7012-2021-4-68-71*

## Introduction

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a necrotizing vasculitis affecting small and medium-sized vessels, associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies with cytoplasmic immunofluorescence pattern (cANCA) directed against proteinase 3 (PR3). It is a very heterogeneous disease as to localization, extent, severity and clinical manifestations. It can be limited to one organ or local tissue only (nasal or oral mucosa), however it can rapidly progress to a systemic disease (ocular, lung, renal or nervous system involvement) with lethal outcome, if untreated or treated improperly. Diagnosis is made by clinical presentation, positivity of cANCA and the presence of typical histologic findings (vascular necrosis or granuloma) [1]. Local manifestations can be treated with cotrimoxazole or methotrexate [2, 3], the extended disease should be treated either with cyclophosphamide (CYC) or rituximab that has been shown to be non-inferior in cANCA-positive vasculitis [4, 5]. Life-threatening conditions can be managed using plasmapheresis [6]. Induction treatment usually consists of at least 6 cycles of CYC or 3–4 cycles of rituximab [5, 7], accompanied by *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis with cotrimoxazole due to increased prevalence of this infection in the acute phase of the disease [8]. Rituximab has also been shown to be effective in less frequent manifestations of the disease such as pachymeningitis [9]. After remission, maintenance treatment is recommended to avoid a relapse or recurrence of vasculitis.

Traditionally, two immunosuppressants used to be given: either azathioprine or methotrexate, the first is preferred in reduced glomerular filtration rate [10]. However, the MAINRITSAN trial demonstrated better outcomes using rituximab than azathioprine in the maintenance setting [11]. Maintenance treatment should last 18–24 months [12].

We present a patient with less common manifestations of ANCA-positive GPA comprising otitis media, peripheral facial palsy, orbital involvement, sterile meningitis, infiltration of the parapharyngeal tissue, pterygoid muscle as well as tissue around the internal carotid who was refractory to 5 administrations of CYC. However, after switching the induction therapy to rituximab, nearly complete remission of the above mentioned manifestations was achieved. As reports of such course of the disease are scarce, we would like to contribute to medical literature to encourage physicians to use rituximab in unusual manifestations of GPA.

## Case report

A 36-year-old male patient developed tympanic cavity effusion, treated with paracentesis and drainage. This was followed by multiple operations due to recurrent otitis media; additionally a peripheral facial palsy developed on the right side. Due to recurrent fibrosing bilateral otitis, complicated by left facial palsy, mastoidectomy was performed. Atypical mycobacterial infection was assumed and antibiotic treatment with ethambu-

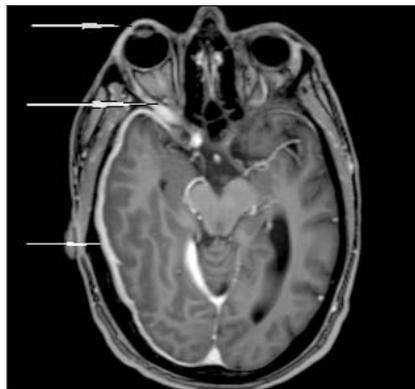
tol, moxifloxacin and clarithromycin was prescribed. However, this infection was not confirmed.

Several months later, the patient presented at hospital with poor physical fitness, body weight loss of 15 kg and sudden decline of muscle strength in the right arm. Cerebral computed tomography (CT) showed small subdural haematoma on the right side. Additionally, right median nerve paralysis developed and the patient was transferred to the intensive care unit. Due to febrile infection with *Staphylococcus aureus*, detected in the blood culture, linezolid and ceftriaxone were administered. Cerebral magnetic resonance tomography (MRT) showed a thickening of the dura mater (4 mm) of the right hemisphere corresponding to meningitis. This condition was interpreted as a consequence of the otitis media. Transoesophageal echocardiography did not show endocarditis.

In the meantime, high titres of antineutrophil cytoplasmic antibodies with cytoplasmic immunofluorescence pattern (cANCA) directed against proteinase 3 (PR3) were detected in extended laboratory examinations (1:160). Increased inflammatory markers were detected (normal range in round brackets): leucocytes 14 800/ $\mu$ l (4300–10 000/ $\mu$ l), ESR (erythrocyte sedimentation rate) 87/95 mm/h (0–15 mm/h), CRP (C-reactive protein) 193.4 mg/l (0–5.0 mg/l). Furthermore, anaemia with haemoglobin 11.8 g/dl (14.0–17.5 g/dl), creatin kinase 20 U/l (38–174 U/l), rheumatoid factor 28 U/ml (0–14 U/ml), creatinine 0.63 mg/dl (0.7–1.2 mg/dl), as well as elevated liver enzymes were found.

Though histological analyses of the above mentioned inflammatory processes in the middle ear did not show granulomatous changes, the patient's condition was ascribed to cANCA-associated vasculitis with sterile meningitis as the cerebrospinal fluid did not demonstrate signs of a purulent bacterial infection. Similar cases of cANCA-associated vasculitis with otitis media have already been described [13]. Neither renal involvement (urine protein analysis) nor pulmonary manifestation (CT examination) could be found. Via gastroscopic and endosonographic examinations a 2.5 cm large GIST (gastrointestinal stromal tumor) in the cardia of the stomach was suspected. An extended faecal examination did not confirm parasites.

Based on these findings, induction therapy with daily oral prednisolone 1 mg/kg body weight was introduced [14]. Additionally, cyclophosphamide (CYC) 750 mg/m<sup>2</sup> of body surface i.v. with urocystitis prophylaxis with mesna was started. CYC was repeated every 4 weeks [15] instead of CYCLOPS protocol because of inconvenience of frequent hospital visits for the patient due to a far distance between his home and the university hospital. Gabapentin was added to ease the neuropathic pain in the forearm and the patient received physiotherapy to improve his fitness and muscle strength. *Pneumocystis jirovecii* (PJ) prophylaxis with oral cotrimoxazole three times per week was given as well. Prednisolone was tapered by 5 mg every week. During the induction treatment, nausea, chest pain, ocular pain, paraesthesias in the fingers, arthralgias as well as recurrent urticaria on the neck and forearms were reported and ascribed to side effects of



**Fig. 1.** Cerebral MRT. Thickening of the right dura mater (lower arrow), orbital infiltration (middle arrow) and exophthalmus (upper arrow) after 5 cycles of CYC. Progressive disease

CYC. Furthermore, painful bleeding ulcerations on the tips of unilateral fingers 2 and 3, associated with cold acra, developed 5–6 months after initiation of the induction treatment. Oscillography detected perfusion defects that improved on sublingual nitroglycerin administration [16]. Antiphospholipid screening was negative. A vasodilative therapy with iloprost, initially 10  $\mu$ g, followed by 20  $\mu$ g was introduced: the first cycle consisting of 7 infusions, the second and third cycle 4 weeks apart each consisting of 5 infusions, followed by further separate infusions every 4 weeks [17].

Controlled MRT, performed 5 months after the first infusion of CYC, showed increasing thickness of the right-side dura mater (6 mm) and increasing infiltration of the right orbit associated with slight

exophthalmus. Infiltration of the parapharyngeal tissue, pterygoid muscle, tissue around the right internal carotid and bilateral obliteration of the mastoid remained unchanged (Fig. 1.).

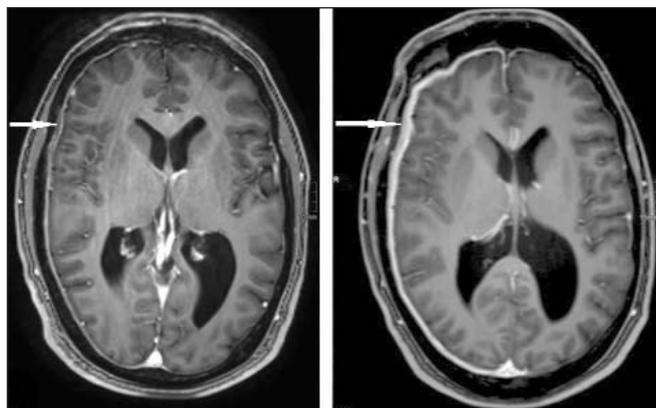
This condition was classified as progressive disease, and taking into account the intolerance reactions, as mentioned above, the induction therapy was changed after 5 cycles of CYC to rituximab i.v., administered at a dose of 1000 mg two weeks apart and repeated every 6 months [18]. Additionally, prednisolone was increased to 1 mg/kg body weight again. Four months after this treatment switch, atypical resection of the stomach was performed; the initially suspected GIST lesion was not confirmed, the histologic analysis showed leiomyoma.

Four months after the first cycle of rituximab, MRT controlled examination showed significant reduction of the pachymeningitis and other findings described above; the bilateral obliteration of the mastoid remained stable. After 22 infusions with iloprost, complete remission of digital ulcerations achieved and iloprost was stopped. During rituximab administration, the patient reported arthralgias in large joints, cephalgia, fatigue, sleeplessness as well as paraesthesias in the right foot. As the arthralgias did not improve, we assumed a joint manifestation of the underlying disease and adjusted the dose of prednisolone temporarily and added 20 mg of oral methotrexate (MTX) per week, 16 months after initiation of the induction treatment with CYC [19]. MTX was well tolerated, neurologic symptoms on the right foot improved.

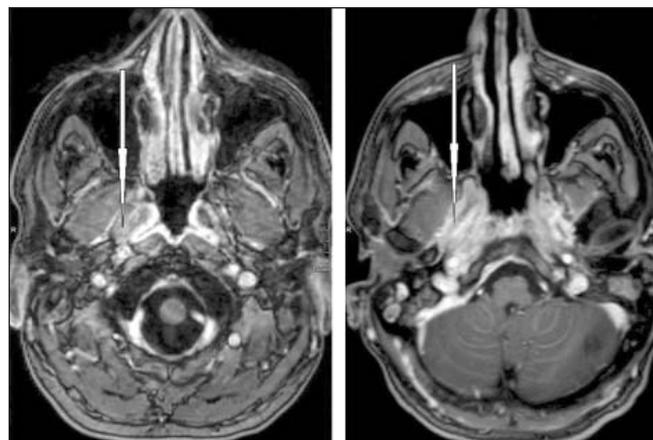
After the 3rd cycle of rituximab, further regression of pachymeningitis, tissue infiltrations as well as reduction of exophthalmus were confirmed by MRT examination (Fig. 2 and 3).

The mastoid obliteration remained unchanged. Regression and, finally, remission of meningitis were observed on the MRT scans after the 5th cycle of rituximab. Magnetic resonance angiography did not confirm morphologic changes in the vessels typically seen in cerebral vasculitis [20].

Up to now, our patient has received 7 cycles of rituximab (each comprising two infusions with 1000 mg). Cotrimoxazole has been discontinued. The patient suffers from intermittent arthralgias. Repeated laboratory examinations did not confirm any pathologic changes with respect to the underlying disease: no changes in blood count, no ANCA, no inflammation markers, no proteinuria. At the next check-up we are planning to perform cerebral MRT to confirm the sustained remission in order to



**Fig. 2. Cerebral MRT.** Regression of pachymeningitis (arrows) after 3 cycles of rituximab (left picture) compared to the situation of progressive disease after 5 cycles of CYC (right picture). Time span between the pictures: 16 months



**Fig. 3. Cerebral MRT.** Regression of the right pterygoid muscle thickness (arrows) after 3 cycles of rituximab (left picture) compared to the situation of progressive disease after 5 cycles of CYC (right picture). Time span between the pictures: 16 months

introduce a maintenance treatment. This will be performed either with MTX or with rituximab for the next 18–24 months, as published and recommended previously [10, 11]. Currently, the patient takes the following medications: methotrexate 20 mg per week, folic acid 5 mg on the 3rd and 4th day after MTX, prednisolone 5 mg per day, vitamin D<sub>3</sub> 30 drops per week, gabapentin 600 mg three times per day and acetylsalicylic acid 100 mg per day.

### Discussion

We demonstrate a successful treatment of a patient with cANCA-associated vasculitis, who initially presented with otorhinolaryngologic complications and sterile pachymeningitis. Due to missing response to CYC we switched the induction therapy to rituximab that confirmed its positive effects on the above mentioned manifestations, which is in concordance with published observations. This case confirms the experience and recommendations of many physicians that rituximab may be the drug of choice in induction setting of cANCA-associated vasculitis as it shows very good efficacy and better safety than CYC even in atypical manifestations involving the central nervous system.

### Conclusions

We have demonstrated a complete remission on RTX in a patient with cANCA-associated vasculitis and sterile pachymeningitis refractory to 5 cycles of CYC in the induction treatment. RTX has been well tolerated.

### Acknowledgments

#### Funding

No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article.

#### Authorship

All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

#### Medical writing, editorial, and other assistance

The authors thank Dr. Marcus Lauschmann, specialist in radiology, for providing images of MRT of our patient.

#### Disclosures

Oskar Psenak and Richard Greil declare that they have no conflict of interest.

#### Ethics statement

We confirm that the patient provided a written informed consent on publishing his case and images.

Our study did not require an ethical board approval because our patient has been treated with drugs usually used and approved for the treatment of granulomatosis with polyangiitis. No experimental treatment has been used.

## R E F E R E N C E S

- Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016 Jun;29(2):151-59. doi:10.1177/0394632015617063.
- Tervaert JWC. Trimethoprim-sulfamethoxazole and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jul;30(4):388-94. doi:10.1097/BOR.0000000000000508.
- Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore).* 2007 Sep;86(5):269-77. doi:10.1097/MD.0b013e3181568ec0.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):955-60. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200477.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi:10.1056/NEJMoa0909905.
- Aydin Z, Gursu M, Karadag S, et al. Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides. *Ther Apher Dial.* 2011 Oct;15(5):493-98. doi:10.1111/j.1744-9987.2011.00960.x.
- Oiwa H, Yamasaki S, Endo K, et al. Experience with seven Japanese patients with

- antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with remission-induction therapy with intravenous cyclophosphamide according to the CYCLOPS protocol. *Intern Med.* 2014; 53(20):2291-96. doi:10.2169/internalmedicine.53.2553.
8. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* 2015 Mar;45(3):346-68. doi:10.1111/eci.12410.
9. Just SA, Knudsen JB, Nielsen MK, Junker P. Wegener's granulomatosis presenting with pachymeningitis: clinical and imaging remission by rituximab. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011: 608942. doi:10.5402/2011/608942.
10. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar; 68(3):690-701. doi:10.1002/art.39450.
11. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi:10.1056/NEJMoa1404231.
12. de Joode AAE, Sanders JSF, Puechal X, et al. Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1;56(11): 1894-1901. doi:10.1093/rheumatology/kex281.
13. Qaisar H, Shenouda M, Shariff M, et al. Granulomatosis with Polyangiitis Manifesting as Refractory Otitis Media and Mastoiditis. *Arch Iran Med.* 2019 Jul 1;22(7):410-13.
14. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 2003 Jan;30(1):80-8.
15. de Groot K, Adu D, Savage CO; EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Oct; 16(10):2018-27. doi:10.1093/ndt/16.10.2018.
16. Partsch H. Supplementary instrumental examinations in the most frequently occurring peripheral vascular diseases in general practice. *Hautarzt.* 1985 Apr;36(4):203-11.
17. Foti R, Visalli E, Amato G, et al. Long-term clinical stabilization of scleroderma patients treated with a chronic and intensive IV iloprost regimen. *Rheumatol Int.* 2017 Feb; 37(2):245-49. doi:10.1007/s00296-016-3582-4.
18. Yusof MY, Vital EM, Das S, et al. Repeat cycles of rituximab on clinical relapse in ANCA-associated vasculitis: identifying B cell biomarkers for relapse to guide retreatment decisions. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep; 74(9):1734-38. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206496.
19. Bramsiede I, Danz B, Heine R, et al. Primary cutaneous manifestation of Wegener's granulomatosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 Jul;133(27):1429-32. doi:10.1055/s-2008-1081089.
20. Schmidt WA, Both M, Reinhold-Keller E. Imaging procedures in rheumatology: imaging in vasculitis. *Z Rheumatol.* 2006 Nov;65(7):652-56, 658-61. doi:10.1007/s00393-006-0107-7.

Received/Reviewed/Accepted  
26.05.2021/11.07.2021/17.07.2021

#### Conflict of Interest Statement

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.

Psenak O. <https://orcid.org/0000-0002-7124-9220>  
Greil R. <https://orcid.org/0000-0002-4462-3694>

# Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы

Годзенко А.А.<sup>1,2</sup>, Черемушкина Е.В.<sup>1</sup>, Димитрева А.Е.<sup>2</sup>, Урумова М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой», Москва

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

В статье рассмотрен один из вариантов перекрестных (overlap) синдромов – сочетание симптоматики анкилозирующего спондилита (АС) и ревматоидного артрита (РА). Описаны три клинических наблюдения, в которых отмечались характерные признаки обоих заболеваний и соответствие критериям обоих диагнозов. Проанализированы генетические факторы и иммунопатогенетические механизмы, лежащие в основе АС и РА. Представлен обзор литературы, посвященный сочетанию АС и РА.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; ревматоидный артрит; сакроилиит; коксит; HLA-B27; ревматоидный фактор.

**Контакты:** Алла Александровна Годзенко; [alla1106@mail.ru](mailto:alla1106@mail.ru)

**Для ссылки:** Годзенко АА, Черемушкина ЕВ, Димитрева АЕ, Урумова ММ. Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы. Современная ревматология. 2021;15(4):72–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-72-80

## Combination of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: clinical observations and literature review

Godzenko A.A.<sup>1,2</sup>, Cheremushkina E.V.<sup>1</sup>, Dimitreva A.E.<sup>2</sup>, Urumova M.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article discusses one of the variants of overlap syndrome – a combination of symptoms of ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA). Three clinical cases are described, in these cases characteristic signs of both diseases were noted and the criteria of both diseases were met. The genetic factors and immunopathogenetic mechanisms underlying AS and RA are analyzed. A review of the literature on the combination of AS and RA is presented.

**Key words:** ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis; sacroiliitis; coxitis; HLA-B27; rheumatoid factor.

**Contact:** Alla Alexandrovna Godzenko; [alla1106@mail.ru](mailto:alla1106@mail.ru)

**For reference:** Godzenko AA, Cheremushkina EV, Dimitreva AE, et al. Combination of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: clinical observations and literature review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):72–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-72-80

Проблема сочетанных, или перекрестных (overlap), синдромов, при которых наблюдаются черты нескольких нозологических форм, неоднократно привлекала внимание ревматологов. Хорошо известны перекрестные синдромы при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ): сочетание признаков системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД), дерматомиозита и СКВ, ревматоидного артрита (РА) и СКВ [1–3].

В 1958 г. Л.В. Иевлевой и Я.А. Сигидиным [4] было сформулировано представление о сочетанных, переходных и недифференцированных коллагенозах, в соответствии с которым выделялись «смешанные» заболевания с одновременным наличием признаков двух и более СЗСТ у одного больного, «эволютивные» формы, характеризующиеся сменой с течением времени проявлений одного заболевания проявлениями другой нозологии, и «недиффе-

ренцированные», когда выявлялись отдельные признаки нескольких заболеваний.

Существование сочетанных форм – характерная особенность спондилоартритов (СпА), которая была отмечена основоположниками концепции СпА J.M. Moll и соавт. [5] и выделена в качестве одного из критериев, определяющих принадлежность к этой группе болезней. По мнению авторов, изучавших сочетанные формы СпА, в основе клинического полиморфизма данной группы заболеваний лежит ассоциация с разными антигенами гистосовместимости: HLA-B13, HLA-B27, Cw2, Cw6 [6].

Клинические «перекресты» наблюдаются и среди ревматических заболеваний, относящихся к разным группам. Описаны сочетания анкилозирующего спондилита (АС) с системными васкулитами, СКВ с псориазом, ревматоидным артритом, РА с ССД [7–10].

АС и РА различаются по генетической предрасположенности, иммунопатогенезу, подходам к лечению. Популяционная частота АС и РА сопоставима — от 0,3 до 1,5%, при этом описание сочетанных форм этих болезней встречается нечасто, особенно в последнее десятилетие, после появления классификационных критериев ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) для РА и критериев ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального спондилоартрита, а также широкого внедрения в клиническую практику современных визуализационных и лабораторных методов, создающих условия для более точной диагностики [11–13].

При РА нередко наблюдаются отдельные симптомы СпА, а при СпА — признаки РА. По разным данным, до 20% пациентов с РА как серопозитивных, так и серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) могут иметь рентгенологические признаки сакроилита (СИ), около 16% — воспалительную боль в спине (ВБС) [14, 15]. В то же время примерно у 4–6% больных с АС выявляются РФ и антитела к цитруллинированным белкам, до 13% могут иметь артриты мелких суставов кистей [16–19].

Представляем три клинических наблюдения, демонстрирующих сочетание АС и РА с полным соответствием пациентов критериям обоих заболеваний.

#### Клиническое наблюдение 1

**Пациентка Ж.**, 1960 г. рождения, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 1992 г. Из анамнеза известно, что заболевание началось в возрасте 27 лет с боли в правом тазобедренном суставе (ТБС), появившемся в отделе позвоночника, боли и припухания коленных суставов. При обследовании был выявлен HLA-B27, по данным рентгенографии таза — двусторонний СИ II стадии.

В соответствии с Нью-Йоркскими диагностическими критериями установлен диагноз АС, назначены сульфасалазин (СУЛЬФ) в дозе 2 г/сут, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В течение года существенного эффекта лечения не отмечено, присоединились симметричные артриты лучезапястных и мелких суставов кистей и стоп, продолжительная утренняя скованность. Повторное обследование выявило позитивный РФ в титре 1:320, лабораторные признаки воспалительной активности (ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ).

В связи с наличием типичных клинических проявлений РА (симметричные артриты мелких суставов кистей, утренняя скованность), обнаружением РФ в диагностическом титре диагноз изменен на РА.

В дальнейшем последовательно назначались синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): гидроксихлорохин, соли золота, азатиоприн, метотрексат (МТ), леф-



**Рис. 1.** Рентгенограмма кистей пациентки Ж. Множественные эрозии ПФС и ПМФС, сужение суставных щелей, анкилоз суставов запястий  
**Fig. 1.** Hands X-ray of patient G. Multiple erosions of the metacarpophalangeal joints and proximal interphalangeal joints, narrowing of the joint spaces, ankylosis of the wrist joints



**Рис. 2.** Рентгенограмма костей таза пациентки Ж. Двусторонний СИ IV стадии по Kellgren, эндопротезы обеих ТБС  
**Fig. 2.** Pelvic X-ray of patient G. Bilateral sacroiliitis stage IV according to Kellgren, endoprostheses of both hip joints

луномид (ЛЕФ), постоянно принимала НПВП, неоднократно выполнялись внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК), а с 2001 г. в связи с персистирующей воспалительной активностью получала преднизолон в дозе 10 мг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, наблюдалось прогрессирование заболевания как со стороны периферических суставов, так и осевого скелета, в том числе ТБС. При очередном обследовании в 2000 г. выявлены эрозивный артрит суставов кистей, двусторонний СИ III стадии, двусторонний деструктивный коксит. В 2000 и 2001 гг. выполнено тотальное эндопротезирование обеих ТБС.

В 2011 г. появились жалобы на чувство «песка» в глазах и сухость во рту. При обследовании обнаружены хронический паренхиматозный сиалоаденит, сухой кератоконъюнктивит, диагностирован синдром Шёгрена (СШ). В 2015 г. в биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлены отложения амилоида. В повторных анализах крови определялись РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Сохранились высокая клинико-лабораторная активность, артриты суставов кистей, стоп, коленных, плечевых суставов, боль в позвоночнике, утренняя скованность, ускорение СОЭ до 50 мм/ч, в связи с чем была инициирована терапия ритуксимабом (РТМ) в дозе 1000 мг в комбинации с МТ 15 мг/нед, которая продолжается до настоящего времени. На этом фоне удалось достичь стабилизации состояния: регрессировали артриты, снизились лабораторные показатели воспаления, удалось уменьшить дозу ГК до 5 мг/сут.

В 2019 г. во время очередной госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой выполнена инфузия РТМ 500 мг, а также проведено обследование для оценки воспалительной активности и степени повреждения суставов. При осмотре определялись болезненность и отсутствие движений в лучезапястных суставах, ульнарная девиация кистей, деформация ряда пястно-фаланговых (ПФС) и проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) кистей, а также умеренно выраженные артриты коленных и голеностопных суставов. Оценка подвижности позвоночника выявила уменьшение экскурсии грудной клетки до 3 см, ротации в шейном отделе позвоночника до 70°, ограничение подвижности поясничного отдела в сагиттальной плоскости (модифицированный тест Шобера — 3,5 см).



**Рис. 3.** Рентгенограмма кистей пациента С. Множественные кистовидные просветления и эрозии ПФС и ПМФС кистей, запястий, сужение щелей многих суставов; не прослеживаются щели ряда межзапястных суставов слева

**Fig. 3.** Hands X-ray of patient C. Multiple cyst-like enlightenment and erosion of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints, wrists, many joint spaces narrowing; there are no gaps in a number of intercarpal joints on the left

В анализе крови: повышение уровня СРБ до 12,6 мг/л, АЦЦП — 73,1 Ед/мл, анти-Ro/SS-A — 61,6 Ед/мл; анализ мочи — без патологии.

На рентгенограмме кистей определялись множественные эрозии в ПФС и ПМФС кистей, сужение суставных щелей, анкилоз суставов запястий (рис. 1). На рентгенограмме костей таза — двусторонний СИ IV стадии по Kellgren, эндопротезы обоих ТБС (рис. 2).

При УЗИ пяточных областей визуализировались массивные остеофиты пяточных бугров с узурацией кортикального слоя в подпяточных участках со стороны ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза с обеих сторон, утолщение и отек ахиллова сухожилия с массивными кальцинатами, отек и утолщение плантарной фасции.

Биопсия подкожной жировой клетчатки выявила наличие амилоида.

Как видим, у пациентки на протяжении многих лет сохранялись клинические проявления РА (симметричный артрит суставов кистей) и АС (ВБС, ограничение подвижности позвоночника, энтезит) в сочетании с лабораторными признаками обоих заболеваний: наличием РФ, АЦЦП, HLA-B27. Рентгенологически выявлялись как эрозивный артрит суставов кистей с анкилозом суставов запястий, так и двусторонний СИ с анкилозом крестцово-подвздошных суставов (КПС). Таким образом, в данном случае правомочны оба диагноза: и РА, и АС в полном соответствии с критериями ACR (1987), ACR/EULAR (2010), модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984).

Важно отметить также ряд дополнительных обстоятельств, имеющих диагностическое значение как для АС — энтезит пяточных областей с эрозиями, так и для РА — наличие СШ, который с высокой частотой встречается при РА и крайне редко — при АС, а также эффективность РТМ.



**Рис. 4.** Рентгенограмма костей таза пациента С. Двусторонний СИ II стадии, субхондральный склероз, неровность и нечеткость контуров суставных поверхностей КПС, энтезопатии седалищных костей, сужение щелей ТБС

**Fig. 4.** Pelvic X-ray of patient C. Bilateral sacroiliitis stage II, subchondral sclerosis, irregularity and blurring of the contours of the articular surfaces of the sacroiliac joints, enthesopathy of the ischial bones, narrowing of the hip joints

Назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) позволило добиться значительного уменьшения проявлений РА, но без влияния на отложение амилоида. С учетом хорошего эффекта в отношении суставного синдрома, стабильной функции почек (без клинических признаков амилоидного поражения жизненно важных органов), отсутствия протеинурии решено продолжить терапию РТМ в комбинации с МТ.

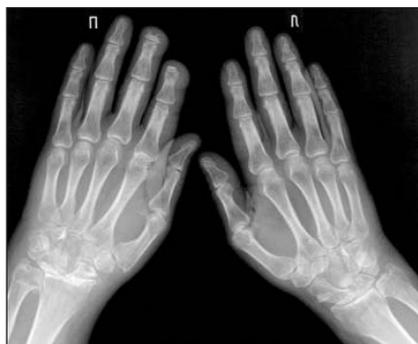
#### Клиническое наблюдение 2

**Пациент С.**, заболел в возрасте 36 лет, когда появились боль и припухание II–III пальцев стоп (дактилит), которые регрессировали в течение месяца на фоне приема НПВП. Через 2 года возникли воспалительная боль и скованность в позвоночнике, артриты суставов стоп, в течение последующих 2 лет — генерализация суставного синдрома с развитием артритов мелких суставов кистей, лучезапястных, коленных, локтевых суставов. При обследовании отмечались ускорение СОЭ, высокий уровень СРБ, РФ и АЦЦП в диагностических титрах. В соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) диагностирован РА, назначена терапия СУЛЬФ 2 г/сут и НПВП. В дальнейшем из-за плохой переносимости и недостаточной эффективности СУЛЬФ был заменен на МТ, затем на ЛЕФ, а также назначен метилпреднизолон (МП) в дозе 4 мг/сут, неоднократно выполнялись внутрисуставные инъекции ГК. В течение 4 лет в рамках участия в клиническом исследовании пациент получал ГИБП — сирукумаб, ингибитор интерлейкина (ИЛ) 6 (и ИЛ6). Эффективность терапии была недостаточной: рецидивировали артриты коленных суставов, отдельных суставов кистей, сохранялась боль в позвоночнике. После выхода из исследования был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой в связи с выраженным обострением.

При осмотре определялись болезненность и ограничение подвижности плечевых суставов, артриты всех мелких суставов кистей, деформация II–IV пальцев обеих кистей по типу «шеи лебедя», артриты голеностопных и мелких суставов стоп, болезненность при пальпации в проекции КПС. Отмечено ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника: модифицированный тест Шобера — 4 см, боковое сгибание — 12 см. При лабораторном обследовании выявлено повышение острофазовых показателей воспаления, а также уровня РФ — 230,0 МЕ/мл и АЦЦП — 34,1 Ед/мл, обнаружена позитивность по HLA-B27.

На рентгенограмме кистей определялись множественные кистовидные просветления и эрозии в ПФС и ПМФС, запястьях, сужение щелей многих суставов, не прослеживались щели ряда межзапястных суставов слева (рис. 3).

На рентгенограмме костей таза выявлен двусторонний СИ II стадии: субхондральный склероз, неровность и нечеткость контуров суставных поверхностей КПС, а также сужение щелей ТБС, энтезопатии седалищных костей (рис. 4).



**Рис. 5.** Рентгенограмма кистей пациента К. Эрозивный артрит  
**Fig. 5.** Hands X-ray of patient K. Erosive arthritis



**Рис. 6.** Рентгенограмма костей таза пациента К. Двусторонний СИ IV стадии, эндопротезы ТБС  
**Fig. 6.** Pelvic X-ray of patient K. Bilateral sacroiliitis stage IV, hip joint endoprosthesis

(ИНФ), которую пациент получал в течение 5 лет с хорошим эффектом, в результате чего удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии и выполнить эндопротезирование обоих ТБС. С 2015 г. в связи с вторичной неэффективностью ИНФ был заменен на голимумаб (ГЛМ) в дозе 50 мг 1 раз в месяц, который пациент использовал в течение года без особого эффекта.

При очередном обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой в июле 2020 г. определялись артриты лучезапястных, правого локтевого, левого плечевого суставов с резким ограничением подвижности, коленных, голеностопных, I–V плюснефаланговых суставов обеих

в стационаре иницирована терапия адалимумабом (АДА), которая оказалась эффективной: регрессировали артриты, уменьшились боль в спине и скованность, нормализовались СОЭ и уровень СРБ.

У данного пациента заболевание дебютировало с дактилита, одного из характерных клинических признаков СпА. Однако в дальнейшем течение заболевания трансформировалось: стали преобладать симметричные артриты суставов кистей с формированием типичных для РА деформаций. В пользу диагноза РА свидетельствуют также наличие стойких высокопозитивных РФ и АЦЦП, эрозии мелких суставов кистей, а в пользу диагноза АС — длительный анамнез ВБС, ограничение подвижности позвоночника, двусторонний СИ II стадии, HLA-B27. Кроме того, у этого пациента терапия иИЛ6 оказалась недостаточно эффективной, в то время как применение ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) привело к стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

### Клиническое наблюдение 3

**Пациент К.**, возраст на момент начала наблюдения — 56 лет. Дебют болезни в 29 лет (1993 г.) с боли в нижней части спины и ягодицах, ахиллобурсита справа, артритов коленных и лучезапястных суставов. С 1999 г. отмечались повышающиеся температуры тела до субфебрильных цифр, боль и припухание лучезапястных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп, появление утренней скованности, а с 2001 г. — вовлечение височно-нижнечелюстного сустава. В 2002 г. на основании клинических и иммунологических данных (полиартрит с поражением суставов кистей, позитивный РФ — 64,0 МЕ/мл) установлен диагноз РА, однако в дальнейшем он был пересмотрен в пользу АС в связи с постоянной болью в спине воспалительного ритма, выявлением двустороннего СИ III стадии и HLA-B27.

С 2002 г. последовательно получал терапию сБПВП: СУЛЬФ, ауротиомалат натрия, МТ, неоднократно проводились внутрисуставные инъекции ГК, пульс-терапия МП. Существенного эффекта лечение не давало: рецидивировали артриты, присоединилось поражение ТБС, сохранялись высокие лабораторные показатели воспалительной активности. На фоне терапии развилось нежелательное явление — диарея. При колоноскопии диагностирован НПВП-индуцированный колит. К 2013 г. на фоне постоянной высокой активности заболевания отмечено прогрессирование коксита с потребностью в эндопротезировании. Иницирована терапия инфликсимабом

стоп, а также боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, в проекции КПС с обеих сторон. Выявлено ограничение подвижности позвоночника: экскурсия грудной клетки — 3 см, модифицированный тест Шобера — 5 см, боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника — 10 см. В анализе крови: СОЭ — 25 мм/ч, вчСРБ — 6,8 мг/л, РФ — 27,8 МЕ/мл, АЦЦП — 285,5 Ед/мл.

При рентгенологическом исследовании кистей определялись признаки хронического эрозивного артрита; при рентгенографии костей таза — анкилоз КПС, эндопротезы ТБС (рис. 5, 6); при рентгенографии грудного отдела позвоночника — остеофиты/синдесмофиты на краях передних, боковых углов тел позвонков, в том числе в виде склобок, обызвествление передней продольной связки по правым нижним боковым отделам.

В стационаре пациенту поставлен диагноз: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит), активность высокая: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 4,5, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) — 5,2, ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) — 2,5, функциональная недостаточность 2. Состояние после тотального эндопротезирования ТБС.

У этого пациента наряду с типичными проявлениями АС (достоверный двусторонний симметричный СИ, коксит, спондилит с формированием синдесмофитов, HLA-B27) имелись клинические, лабораторные и рентгенологические признаки РА: эрозивный артрит суставов кистей, стойкие позитивные уровни РФ и АЦЦП.

Общая характеристика пациентов и соответствие критериям РА и АС представлена в таблице.

**Обсуждение.** Все описанные пациенты соответствовали критериям как АС, так и РА. Что лежит в основе такого сочетания? Как известно, АС и РА — независимые заболевания, имеющие в своей основе различные генетические факторы и иммунопатогенетические механизмы. Интересно, что в недалеком прошлом АС и другие СпА считались атипичными формами РА, который рассматривался как неспецифический синдром, провоцируемый разными причинами: псориазом, воспалением кишечника и др. [22]. Лишь в 60-х годах XX в. произошло отграничение СпА от РА и формирование концепции СпА, в основу которой положены известные клинико-генетические особенности этой группы болезней [23, 24].

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Характеристика пациентов с сочетанием АС и РА и соответствие критериям диагнозов  
Characteristics of patients with combination of AS and RA and correspondence with diagnostic criteria

Параметр	Пациентка 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Женский	Мужской	Мужской
Возраст на момент начала наблюдения, годы	60	47	56
Возраст дебюта болезни, годы	27	36	29
Симптомы в дебюте болезни	ВБС, коксит	Дактилит, ВБС	ВБС, энтезит, артрит
HLA-B27	+	+	+
РФ, МЕ/мл	1/320*	230,0	64,0
АЦЦП, Ед/мл	73,1	34,1	285,5
Рентгенография кистей	Эрозивный артрит	Эрозивный артрит	Эрозивный артрит
Рентгенография костей таза	Двусторонний СИ IV стадии, эндопротезы ТБС	Двусторонний СИ II стадии, сужение щелей ТБС	Двусторонний СИ IV стадии, эндопротезы ТБС
Эффективность лечения ГИБП	РТМ +	Сирукумаб - АДА +	ИНФ + ГЛМ -

## Соответствие классификационным критериям РА ACR/EULAR (2010) [12]

Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании)	Поражение >10 суставов (5 баллов)	Поражение >10 суставов (5 баллов)	Поражение >10 суставов (5 баллов)
Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП	Высокоположительные РФ или АЦЦП (3 балла)	Высокоположительные РФ или АЦЦП (3 балла)	Высокоположительные РФ или АЦЦП (3 балла)
Результаты лабораторных методов определения острофазовых показателей	Повышение СОЭ/СРБ (1 балл)	Повышение СОЭ/СРБ (1 балл)	Повышение СОЭ/СРБ (1 балл)
Длительность артрита, нед	>6 (1 балл)	>6 (1 балл)	>6 (1 балл)
Сумма баллов	10	10	10

## Соответствие классификационным критериям РА ARA (1987) [20]

Утренняя скованность $\geq$ 1 ч	+	+	+
Артрит $\geq$ 3 суставов	+	+	+
Артрит суставов кистей	+	+	+
Симметричный артрит	+	+	-
Ревматоидные узелки	-	-	-
РФ в сыворотке крови	+	+	+
Рентгенологические изменения, типичные для РА	+	+	+
Сумма критериев	6	6	5

## Соответствие модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984) [21]

Боль в нижней части спины и скованность в течение $\geq$ 3 мес, которые уменьшаются при физических упражнениях	+	+	+
--	---	---	---

Параметр	Пациентка 1	Пациент 2	Пациент 3
Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях	+	+	+
Ограничение экскурсии грудной клетки относительно нормы для соответствующего пола и возраста	+	+	+
Рентгенологический критерий: двусторонний СИ II стадии или односторонний СИ III–IV стадии	+	+	+

\*Указан титр РФ.

Позже было установлено, что АС тесно ассоциирован с HLA-B27, в то время как при РА частота этого антигена соответствует популяционной – около 6% [25]. Для РА доказана роль антигенов HLA-DRB1\*01 и HLA-DRB1\*04, которые имеют значение для развития и прогрессирования болезни. Кроме того, при РА выявлены ассоциации с полиморфизмами генов вне HLA-комплекса – *CTLA4*, *IL6R*, *IL10*, *STAT4*, *PADI4* [26–28].

По мнению ряда авторов, одновременное присутствие в генотипе пациента HLA-B27 и HLA-DR4, при наличии определенных факторов внешней среды, может обусловить сосуществование клинических проявлений АС и РА [29–31].

В генотипе наших пациентов присутствовал HLA-B27, определение которого в последние годы стало рутинным тестом, в то время как антигены локуса HLA-DR в обычной практике исследуются редко. У пациентов, представленных в литературе, отмечалось сочетание HLA-B27 и HLA-DR4 [31, 32].

Одна из ключевых функций в патогенезе РА принадлежит В-клеткам, которые вырабатывают аутоантитела и взаимодействуют с Т-клетками, представляя им артритогенные аутоантигены. Активированные Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины. Деплеция различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток под действием анти-В-клеточного препарата РТМ является одним из направлений таргетной терапии РА.

Важным иммунопатологическим механизмом воспаления при РА является гиперпродукция ИЛ6. Этот цитокин является медиатором не только воспаления и деструкции суставов при РА, но и ряда системных иммунных реакций, таких как лихорадка, анемия, кахексия, амилоидоз [33].

При АС, как и при других СпА, ключевую роль в развитии воспаления играет ось ИЛ12/23–ИЛ17. ИЛ12/23 способствует патологической активации Th17-клеток, которые вырабатывают ИЛ17 и другие провоспалительные цитокины, ответственные за широкий спектр патологических реакций: воспаление (костную деструкцию, костную пролиферацию).

Общими для АС и РА патоморфологическими этапами являются воспаление и костная резорбция, которые реализуются при участии ФНО $\alpha$ . К эффектам этого цитокина относят экспрессию Dkkorf-протеина (DKK-1) – секретруемого протеина, ингибирующего Wnt-сигнальный путь [34]. Результатом этих эффектов являются ингибирование дифференцировки остеобластов и костная резорбция. Но если для РА костная резорбция и образование эро-

зий – исход воспалительного процесса, то при АС резорбтивная фаза служит пусковым фактором, за которым следует энхондральное окостенение, опосредованное преимущественно ИЛ17 [35].

С клинической точки зрения АС и РА объединяет наличие артрита периферических суставов. По всем другим параметрам – локализации артрита, количеству вовлеченных суставов, поражению осевого скелета, внескелетным проявлениям – эти заболевания различаются. Тем интереснее сосуществование у одного пациента таких клинических симптомов, как анкилоз КПС, энтезопатии с симметричным эрозивным артритом мелких суставов кистей и СШ.

Одно из первых сообщений о сочетании АС и РА было опубликовано G.H. Fallet и соавт. [36] в 1976 г., вскоре после формирования концепции СпА, открытия роли HLA-B27 и разграничения СпА и РА. Авторы представили 9 пациентов, у всех наблюдался эрозивный артрит суставов кистей, рентгенологический СИ, позитивность по РФ и HLA-B27. Кроме того, у 6 из них выявлены синдесмофиты в позвоночнике, у 4 – ревматоидные узелки. В последующие годы в англоязычной литературе время от времени появлялись единичные подобные наблюдения [37, 38]. Случай, аналогичный нашему (пациентка Ж.), – комбинация признаков АС, РА и СШ – был представлен G.W. Zhao и соавт. [39]. Эти авторы описали пациентку с дебютом болезни с ВБС в возрасте 30 лет, у которой через 12 лет появились артриты с симметричным вовлечением мелких суставов кистей, а еще через 3 года – проявления сухого синдрома. При обследовании выявлены HLA-B27, высокопозитивный АЦЦП, анти-SSA- и анти-SSB-антитела, лимфоидная инфильтрация малых слюнных желез, характерная для СШ, а также эрозивные изменения суставов кистей, анкилозирование позвоночника. Как уже было отмечено, частота СШ у пациентов с РА достаточно высока – от 19,5 до 32%. [40, 41]. А сосуществование СШ и АС считается очень редким. Однако есть и другие данные: в исследовании S. Kobak и соавт. [42] СШ наблюдался у 10% больных АС, а в работе C.S. di Fazio и соавт. [43] – у 31% пациентов с разными СпА. Общими признаками таких пациентов были женский пол, пожилой возраст, наличие антинуклеарных антител в высоком титре, а также тяжелое течение СпА с недостаточным ответом на НПВП и сБПВП.

У пациентки Ж. заболевание протекало с высокой воспалительной активностью, резистентностью к НПВП, ГК и многим сБПВП, результатом чего стали тяжелые осложнения: поражение обоих ТБС, потребовавшее тотального эн-

допротезирования, а также вторичный амилоидоз. Назначение РТМ способствовало стабилизации суставного синдрома, проявлений СШ, снижению лабораторных параметров активности, но не регрессии амилоидных депозитов.

В недавней публикации турецких авторов, посвященной сочетанию АС и РА, также проиллюстрирован эффект РТМ [44]. У 47-летней пациентки с длительным анамнезом ВБС развились симметричные артриты лучезапястных и мелких суставов кистей с утренней скованностью. Заболевание протекало с высокой воспалительной активностью, недостаточным ответом на НПВП, СУЛЬФ, гидроксихлорохин, МТ. В клинике выявлены ограничение подвижности позвоночника, рентгенологические признаки двустороннего СИ II стадии, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – признаки активного воспаления КПС. Лечение РТМ оказалось эффективным в отношении всех проявлений заболевания, включая спондилит. Ранее подобный случай был описан U. Dundag и соавт. [45]. Как известно, РТМ не используется в рутинной практике для лечения пациентов с АС и другими СпА. По-видимому, у пациентов с сочетанной патологией возможен ответ на терапию, отличный от такового при изолированном АС или РА.

Необходимо отметить наличие общих клинических черт у пациентов, представленных в нашей и других публикациях: в большинстве случаев болезнь начиналась с симптомов АС (ВБС), и только через несколько лет присоединялся периферический артрит, характерный для РА. Такую последовательность развития заболеваний можно объяснить более ранним возрастом начала АС. Общим для наших пациентов является также тяжелое течение болезни с потребностью в назначении ГИБП, что согласуется с данными

о высокой клинико-лабораторной активности сочетанных ревматологических синдромов [46, 47].

Что касается реальной частоты сочетания АС и РА, то ее выяснить трудно, так как не все подобные случаи находят отражение в научной литературе и статистической отчетности. Кроме того, хорошо известно, что в ряде наблюдений АС может протекать со стертой симптоматикой, без выраженной боли в спине. Поэтому у пациентов с периферическим артритом и позитивным РФ в рутинной практике редко выполняются рентгенография или МРТ КПС и исследование на HLA-B27. Однако ситуации, когда через несколько лет после начала болезни приходится пересматривать диагноз, встречаются в практике каждого ревматолога.

По мнению ряда авторов, само наличие HLA-B27 у больного РА не увеличивает риск развития СИ, как и позитивный РФ у пациента с АС не увеличивает риск развития эрозивной формы периферического артрита [25]. Большого внимания заслуживают клинические проявления: вовлечение суставов кистей при АС и стойкая воспалительная боль в позвоночнике или случайно выявленные признаки СИ, симфизита, энтезита при РА. Остается неясным, являются ли такие клинические формы случайным сочетанием у генетически предрасположенных лиц или это особый вариант суставного синдрома с характерными особенностями течения и ответа на терапию.

**Заключение.** Представленные клинические наблюдения и данные литературы подтверждают возможность сочетания симптомов АС и РА у одного больного. В основе таких синдромов предположительно лежат генетические факторы, которые могут определять полиморфизм клинических проявлений, воспалительную активность и ответ на лечение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 1994. 250 с. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Difфузные болезни соединительной ткани* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 1994. 250 p.]
2. Насонова ВА, Иванова ММ, Сперанский АИ и др. Сочетанные синдромы диффузных болезней соединительной ткани. Вопросы ревматизма. 1978; (3):17-23. [Nasonova VA, Ivanova MM, Speranskii AI, et al. Combined syndromes of diffuse connective tissue diseases. *Voprosy revmatizma*. 1978;(3):17-23. (In Russ.)].
3. Гусева НГ, Колесова НВ, Аникина НВ. Перекресты системной склеродермии и ревматоидного артрита. Ревматология. 1994;(3):15-7. [Guseva NG, Kolesova NV, Anikina NV. Intersections of systemic scleroderma and rheumatoid arthritis. *Revmatologiya*. 1994;(3):15-7. (In Russ.)].
4. Иевлева ЛВ, Сигидин ЯА. О некоторых клинических вариантах так называемых коллагеновых болезней. Терапевтический архив. 1958;(11):16-23. [Ievleva LV, Sigidin YaA. About some clinical variants of the so-called collagen diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1958;(11):16-23. (In Russ.)].
5. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002.
6. Гусева ИА, Годзенко АА, Гусейнов НИ и др. Клинико-генетические особенности сочетанных форм серонегативных спондилоартритов. Терапевтический архив. 1997;(5):43-6. [Guseva IA, Godzenko AA, Guseinov NI, et al. Clinical and genetic features of combined forms of seronegative spondyloarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;(5):43-6. (In Russ.)].
7. Несмеянова ОБ, Хусайнова ГМ, Богданова ЕА и др. Сочетание анкилозирующего спондилита и артериита Такаюсу: описание клинического случая. Современная ревматология. 2019;13(4):75-8. [Nesmeyanova OB, Khusainova GM, Bogdanova EA, et al. Ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis: a clinical case report. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):75-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-75-78.
8. Агафонова ЕМ, Клюквина НГ, Урумова ММ. Сочетание системной красной волчанки и псориазического артрита: данные литературы и описание случая. Современная ревматология. 2018;12(4):123-8. [Agafonova EM, Klyukvina NG, Urumova MM. Concurrence of systemic lupus erythematosus and psoriatic arthritis: literature data and a case report. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):123-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-123-128.
9. Алекберова ЗС, Дубинина ТВ, Голоева РГ и др. Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):528-31. [Alekbberova ZS, Dubinina TV, Goloeva RG, et al. Combination of Behcet's disease with axial spondyloarthritis: own observations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):528-31. (In Russ.)].
10. Horimoto AM, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. Jul-Aug 2016;56(4):

- 287-98. doi: 10.1016/j.rbre.2014.12.011. Epub 2015 Jul 13.
11. Maksymowych WP, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: where are we at currently, and how do they compare? *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S20-5.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
13. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):1-3. doi: 10.1136/ard.2010.135889.
14. Frigo A, Marchetta A, Trevisani E, et al. The involvement of the sacroiliac joints in rheumatoid arthritis. A retrospective radiographic study. *Recenti Prog Med*. 1994 Mar; 85(3):174-9.
15. Can G, Solmaz D, Binicier O, et al. High frequency of inflammatory back pain and other features of spondyloarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1289-93. doi: 10.1007/s00296-012-2553-7. Epub 2012 Nov 6.
16. Dashti N, Javadi Z, Safari F, et al. Estimation of Diagnostic Markers in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Clin Lab*. 2017 Apr 1;63(4):797-800. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160927.
17. Kim JO, Lee JS, Choi JY, et al. The relationship between peripheral arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):399-401. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.002. Epub 2012 Nov 7.
18. Jimenez-Balderas FJ, Martinez-Osuna P, Arellano J, et al. Does serum rheumatoid factor have an influence on the clinical picture of ankylosing spondylitis? *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun 1997;15(3):289-93.
19. Lee JH, Jun JB, Jung S, et al. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. *J Korean Med Sci*. 2002 Oct;17(5):669-73. doi: 10.3346/jkms.2002.17.5.669.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
21. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
22. Reynolds MD, Rankin TJ. Diagnosis of «rheumatoid variants» ankylosing spondylitis, the arthritides of gastrointestinal diseases and psoriasis, and Reiter's syndrome. *West J Med*. 1974 Jun;120(6):441-7.
23. Wright V. Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum*. 1978 Jul-Aug;21(6):619-33. doi: 10.1002/art.1780210603.
24. Wright V, Neumann V, Shinebaum R, Cooke EM. Pathogenesis of seronegative arthritis. *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):29-32. doi: 10.1093/rheumatology/xxii.suppl\_2.29.
25. Toussiro E, Acquaviva PC. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis discussion of 3 cases with review of the literature. *Clin Rheumatol*. 1995 Sep;14(5):554-60. doi: 10.1007/BF02208154.
26. Van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, Dijkman BA. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S43-9.
27. Гусева ИА, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):28-33. [Guseva IA, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Molecular genetic testing of ADC-positive patients with rheumatoid arthritis with high inflammatory activity of the disease (REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):28-33. (In Russ.)].
28. Kurko J, Besenyei T, Laki J, et al. Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Oct;45(2):170-9. doi: 10.1007/s12016-012-8346-7.
29. Clarke A, Vyse TJ. Genetics of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):248. doi: 10.1186/ar2781. Epub 2009 Oct 14.
30. Tian X, Jiang M, Qiu C. HLA-DRB1 genes in 5 rheumatic disease multi-case families. *Chin Med J (Engl)*. 1998 Mar;111(3):208-10.
31. Guo Y, Yang L, Cui H, et al. Coexisting ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: A case report with literature review. *Chin Med J*. 2011;124(20):3430-2. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.20.042.
32. Baksay B, Der A, Szekanez Z, et al. Coexistence of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis in a female patient. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1119-22. doi: 10.1007/s10067-011-1740-3. Epub 2011 Apr 20.
33. Hushaw LL, Sawaqed R, Sweis G, et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Apr 15; 6:143-52. doi: 10.2147/term.s5582.
34. De Andrade KR, de Castro GR, Vicente G, et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol*. 2014 Aug;21(2):481-6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.031. Epub 2014 Jun 9.
35. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):509-16. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620777.
36. Fallet GH, Mason M, Berry H, et al. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis occurring together. *Br Med J*. 1976 Apr 3;1(6013):804-7. doi: 10.1136/bmj.1.6013.804.
37. Clayman MD, Reinertsen JL. Ankylosing spondylitis with subsequent development of rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1978 Apr;21(3):383-9. doi: 10.1002/art.1780210315.
38. Major P, Resnick D, Dalinka M, Kline P. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 May;134(5):1076-9. doi: 10.2214/ajr.134.5.1076.
39. Zhao GW, Huang LF, Li D, Zeng Y. Ankylosing spondylitis coexists with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: a case report with literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):2083-86. doi: 10.1007/s10067-020-05350-7. Epub 2020 Sep 16.
40. Alani H, Henty JR, Thompson NL, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):141-54. doi: 10.1080/03009742.2017.1324909. Epub 2017 Sep 20.
41. Harrold LR, Shan Y, Rebello S, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis in the USA: an observational study from the Corona registry. *Clin Rheumatol*. 2020 Jun;39(6):1899-905. doi: 10.1007/s10067-020-05004-8. Epub 2020 Mar 4.
42. Kobak S, Kobak AC, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Sjögren's syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):173-5. doi: 10.1007/s10067-006-0255-9.
43. Scotto di Fazano C, Grilo RM, Vergne P, et al. Is the relationship between spondyloarthropathy and Sjögren's syndrome in women coincidental? A study of 13 cases. *Joint Bone Spine*. 2002 Jun;69(4):383-7. doi: 10.1016/s1297-319x(02)00414-1.
44. Sargin B, Gurer G. Rituximab can induce remission in a patient with rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis. *Int J Clin Rheumatol*. 2017;12(4):101-4.
45. Dundar U, Cevik H, Demirdal US, Toktas H. Use of rituximab to treat a patient with coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: 18 months follow-up. *Int J Rheum Dis*. 2018 Oct;21(10):1869-72. doi: 10.1111/1756-185X.12303. Epub 2014 Feb 14.
46. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева ИА и др. Особенности перекрест-

ной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):18-23. [Desinova OV, Starovoitova MN, Guseva IA, et al. Features of the cross-form of systemic

scleroderma with rheumatoid arthritis (SSD-RA overlap syndrome). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(4):18-23. (In Russ.)]. 47. Годзенко АА, Гусева ИА, Агабабова ЭР, Мошнина МА. К вопросу о сочетанных формах спондилоартритов. Клиническая

ревматология. 1995;(3):25-34. [Godzenko AA, Guseva IA, Agababova ER, Moshnina MA. On the question of combined forms of spondyloarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):25-34. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.04.2021/1.06.2021/8.06.2021

#### 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.

Годзенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>

Черемушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

Димитрева А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

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

# Анкилозирующий спондилит в сочетании с комбинированным аутовоспалительным поражением кожи (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Дибров Д.А.<sup>1</sup>, Коротаева Т.В.<sup>1</sup>, Красненко С.О.<sup>1</sup>, Урумова М.М.<sup>1</sup>,  
Круглова Л.С.<sup>2</sup>, Лиля А.М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; <sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; <sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлено клиническое наблюдение, в котором имелось сочетание аксиального спондилоартрита (аксСпА) и хронического рецидивирующего поражения кожи в виде конглобатных акне, гнойного гидраденита (ГГ) с формированием свищевых ходов. В ходе диагностического поиска рассматривались следующие заболевания: ГГ, синдром SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остейт), PASS-синдром (гангренозная пиодермия, акне, анкилозирующий спондилит, ГГ). Обсуждаются выбор терапии у данного пациента и возможности использования генно-инженерных биологических препаратов при аксСпА и сопутствующем аутовоспалительном кожном процессе.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; синдром SAPHO; PASS-синдром; гнойный гидраденит; акне.

**Контакты:** Данил Алексеевич Дибров; [dibrovd995@gmail.com](mailto:dibrovd995@gmail.com)

**Для ссылки:** Анкилозирующий спондилит в сочетании с комбинированным аутовоспалительным поражением кожи (клиническое наблюдение и обзор литературы). Дибров ДА, Коротаева ТВ, Красненко СО и др. Современная ревматология. 2021;15(4):81–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-81-86

## Combination of ankylosing spondylitis with combined autoinflammatory skin lesions (clinical observation and literature review)

Dibrov D.A.<sup>1</sup>, Korotaeva T.V.<sup>1</sup>, Krasnenko S.O.<sup>1</sup>, Urumova M.M.<sup>1</sup>, Kruglova L.S.<sup>2</sup>,  
Lila A.M.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>1</sup>Kashirskoye shosse, 34A, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>19, Marshal Tymoshenko St. Build. 1A, Moscow 121359, Russia; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

We present a clinical case of combination of axial spondyloarthritis (axSpA) and chronic recurrent skin lesions in the form of acne conglobata, hidradenitis suppurativa (HS) with fistulous tracts formation. During the diagnostic search, the following diseases were considered: HS, SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), PASS syndrome (pyoderma gangrenosum, acne, ankylosing spondylitis, HS). The choice of therapy in this patient and the possibility of using biologic disease-modifying antirheumatic drugs for axSpa and concomitant autoinflammatory skin process are discussed.

**Key words:** ankylosing spondylitis; SAPHO syndrome; PASS syndrome; hidradenitis suppurativa; acne.

**Contact:** Danil Alekseevich Dibrov; [dibrovd995@gmail.com](mailto:dibrovd995@gmail.com)

**For reference:** Dibrov DA, Korotaeva TV, Krasnenko SO, et al. Combination of ankylosing spondylitis with combined autoinflammatory skin lesions (clinical observation and literature review). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):81–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-81-86

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими/выявленными при магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ) и генетическими особенностями. Преимущественное поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) — отличительная черта аксиальных СпА (аксСпА), ярким представителем которых является



**Рис. 1.** Рубцы постакне на коже спины и верхних конечностей (стрелки)

**Fig. 1.** Post-acne scars on the skin of the back and upper extremities (arrows)



**Рис. 2.** ГГ с формированием свищевого хода (стрелка)  
**Fig. 2.** HS with the fistulous tract formation (arrow)



**Рис. 3.** МРТ грудного отдела позвоночника в режиме STIR T2. Активный передний спондилит T<sub>III</sub>, T<sub>IV</sub> (стрелки)  
**Fig. 3.** MRI of the thoracic spine in STIR T2 mode. Active anterior spondylitis T<sub>III</sub>, T<sub>IV</sub> (arrows)

ся анкилозирующий спондилит (АС) [1]. Псориаз наряду с увеитом и воспалительными заболеваниями кишечника относится к внескелетным проявлениям СпА. Помимо этого, заболевания данной группы могут сочетаться с поражениями кожных покровов и слизистых оболочек (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, конъюнктивит, стоматит, кератодермия и баланопостит) [2]. В основе патогенеза СпА лежат дефекты иммунной системы, обуславливающие аутовоспалительную реакцию организма. Гнойный гидраденит (ГГ) – хронический дерматоз, поражающий эпителий апокриновых желез, расположенных в основном в подмышечных и пахово-промежностных областях [3]. Акне – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительным поражением кожи в виде папул, пустул, узлов.

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее сочетание АС с тяжелым поражением кожных покровов в виде ГГ и конглобатных акне, а также положительный опыт применения адалимумаба (АДА) при данной коморбидной патологии.

#### Клиническое наблюдение

**Пациент Н.**, 29 лет, поступил в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в июле 2020 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в грудном и поясничном отделах позвоночника, боль в височно-нижнечелюстном суставе справа (ВНЧС), левом голеностопном суставе с его припуханием, гнойничковые высыпания на коже туловища и конечностей, свищевые ходы с гнойным отделяемым в области копчика, а также подмышечных и паховых складок. Из анамнеза известно, что мелкие гнойничковые высыпания на спине отмечались с 13 лет (2003–2004 гг.), в последующем они распространились на кожу туловища и конечностей с образованием фурункулов и рубцовых изменений после заживления. Со временем в области подмышечных и паховых складок сформировались хронические гидрадениты со свище-

выми ходами. По поводу поражения кожи получал курсовое лечение антибиотиками и глюкокортикоидами с кратковременным эффектом. С 19 лет (2009 г.) – рецидивирование одностороннего артрита ВНЧС. В 28 лет (2018 г.) появилась боль в спине воспалительного ритма, периодически возникали асимметричные артриты ВНЧС, плечевых, коленных, голеностопных суставов. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, которые пациент принимал по требованию, однако эффект был недостаточным. За период заболевания неоднократно отмечалось повышение уровня СРБ до 30–50 мг/л. Из анамнеза известно, что у отца и его родных братьев также имелось поражение кожных покровов по типу гнойничковых высыпаний на спине и гангренозной пиодермии на нижних конечностях.

При объективном осмотре на коже туловища и конечностей выявлялись гнойничковые высыпания, конглобатные акне, множественные келоидные рубцы (рис. 1). В области подмышечных и паховых складок – гидрадениты с келоидными рубцами и свищевыми ходами с гнойным отделяемым (рис. 2). Поражение костно-суставной системы характеризовалось артритами левого голеностопного сустава и ВНЧС справа, болезненностью остистых отростков позвонков при перкуссии и нарушением функции грудного и поясничного отделов позвоночника, тазобедренных суставов (ТБС): модифицированный тест Шобера – 3 см, боковые наклоны – 11,5 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, максимальное расстояние между медиальными лодыжками – 90 см. Имелось ограничение ротации шейного отдела позвоночника влево – 70°. Выраженность боли в спине по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) – 8. В анализах крови: Hb – 154 г/л, л. –  $11,5 \cdot 10^9$ /л, н. –  $7,18 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 28 мм/ч, СРБ – 13,7 мг/л, прокальцитонинный тест в пределах референсных значений. HLA-B27 отрицательный. При рентгенографии таза выявлен двусторонний сакроилит (СИ) II стадии по Kellgren, при МРТ КПС (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, STIR) – хронический двусторонний СИ (зоны жировой инфильтрации, участки остеосклероза), при МРТ грудного и поясничного от-



**Рис. 4.** МСКТ органов грудной клетки. Эрозивный артрит манубриостерального сочленения с остеопролиферативными изменениями  
**Fig. 4.** Multilayer spiral CT of the chest. Erosive arthritis of the manubriosternal articulation with osteoproliferative changes

делов позвоночника (T1, T2, STIR) — активный спондилит (рис. 3). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки верифицирован эрозивный артрит манубриостерального сочленения с остеопролиферативными изменениями (рис. 4). УЗИ ТБС подтвердило наличие коксита слева (жидкость в шеечно-капсулярном пространстве — 7,4 мм, при норме до 7 мм).

При посеве гнойного отделяемого из свищевых ходов патогенной микрофлоры не обнаружено. Дерматологом диагностирована тетрада фолликулярной окклюзии (конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит, ГГ, пилонидальная киста), а также на основании отягощенного семейного анамнеза заподозрено генетическое заболевание из группы PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne) — пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне.

С учетом данных анамнеза, клинического осмотра и лабораторно-инструментального исследования установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-отрицательный, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (коксит, артрит), активность высокая (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI — 7,9; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ, ASDAS-СРБ — 4,4), SAPHO-синдром (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) — синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеит. PASS-синдром (pyoderma gangrenosum, acne, ankylosing spondylitis, suppurativa hidradenitis) — гангренозная пиодермия, акне, АС, ГГ?

Диагноз АС соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984 г., а синдрома SAPHO — критериям Venhatoi (1988) и Kahn (2003). Для установления диагноза PASS-синдрома у пациента отсутствовали клинические признаки гангренозной пиодермии, однако она наблюдалась у его отца.

Была инициирована терапия АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с пероральным приемом метилпреднизолона



**Рис. 5.** Положительный эффект терапии АДА. Снижение активности ГГ и конглобатных акне  
**Fig. 5.** The positive effect of ADA therapy. Decreased activity of HS and acne conglobata

20 мг/сут в течение 2 нед с последующим снижением дозы на 2 мг в неделю до 8 мг/сут, далее — на 1 мг в неделю до полной отмены. На фоне терапии через 3 мес отмечена положительная динамика: купированы артриты, уменьшилась интенсивность боли в спине (ЧРШ — 2, BASDAI — 3,8; ASDAS-СРБ — 2,2), улучшилась функция позвоночника и ТБС (нормализовалась ротация в шейном отделе позвоночника, модифицированный тест Шобера — 7 см, боковые наклоны справа — 17 см, слева — 18 см, максимальное расстояние между медиальными лодыжками — 105 см). Однако в отношении кожной симптоматики эффект был недостаточным: за несколько дней до очередного введения АДА происходило обострение конглобатных акне и ГГ, в связи с чем доза препарата была увеличена до 80 мг 1 раз в 2 нед. Через 1 мес на фоне терапии отмечена положительная динамика: снижение активности ГГ и конглобатных акне (рис. 5).

**Обсуждение.** О связи между ГГ и поражением опорно-двигательного аппарата сообщалось как при описании единичных случаев или ограниченных ретроспективных серий случаев [4], так и в проспективных наблюдательных исследованиях, результаты которых показали, что распространенность СпА у больных ГГ значительно выше, чем в популяции в целом [4–6]. Так, по данным одномоментного одноцентрового исследования VESPA, проведенного в университетской клинике Реймса, из 39 пациентов с ГГ у 11 (28,2%) были диагностированы различные СпА: аксСпА — у 6, периферический СпА — у 1 и СпА с преимущественным поражением энтезисов или дактилитами — у 4. Синдрома SAPHO не было ни в одном случае. Кожные симптомы появлялись в среднем за 46,4±67,0 мес до суставных проявлений [5]. По данным другого одномоментного исследования, у пациентов с ГГ также выявлялся высокий риск развития АС (отношение шансов 1,542), однако такая закономерность распространялась лишь на лиц мужского пола младше 30 лет [6]. В проспективном исследовании P. Richette и соавт. [4] из 640 больных ГГ у 184 (28,8%) имелись жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата, при этом 43 (23,4%) пациента страдали артритом, воспалительной болью в спине или энтезитом. В общей сложности 15 (34%) пациентов соответствовали критериям СпА Международного общества по оценке спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS). Синдром SAPHO установлен у 4 больных.

В представленном клиническом случае описано сочетание тяжелого ГГ с АС и синдромом SAPHO и показана эффективность терапии АДА в отношении симптомов этих заболеваний. Необходимо отметить, что при проведении диагностического поиска учитывалась возможность ассоциации ГГ, конглобатных акне и аксСпА, а также развития редкого кожно-суставного синдрома из группы PAPA.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ГГ и СпА, сложны и до конца не изучены. Высказывается предположение о наличии перекрестных аутовоспалительных факторов, которые обуславливают предрасположенность к возникновению как ГГ, так и СпА, однако накопленных данных недостаточно для формулирования окончательных выводов. Полученные в ходе исследований знания свидетельствуют о сложном многофакторном патогенезе ГГ, который включает взаимодействие гиперактивированной иммунной системы с кожным микробиомом в области апокриновых потовых желез. Пусковым фактором является фолликулярная окклюзия, на фоне которой происходит нарушение го-

Таблица 1. Комплекс проявлений группы PAPA-синдромов (адаптировано из [12])  
Table 1. Complex of manifestations of the PAPA-syndromes group (adapted from [12])

Синдром	Гангренозная пиодермия	Акне	ГГ	Пиогенный артрит	СпА	ПсА	ЯК	Мутации генов
PAPA	+	+	-	+	-	-	-	<i>PSTPIP-1</i>
PASH	+	+	+	-	-	-	-	<i>PSTPIP-1</i> промотер
PAPASH	+	+	+	+	-	-	-	<i>PSTPIP-1</i>
PASS	+	+	+	-	+	-	-	Неизвестны
PsAPASH	+	+	+	-	-	+	-	Неизвестны
PAC	+	+	-	-	-	-	+	<i>PSTPIP-1</i>

**Примечание.** PAC (pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis) – гангренозная пиодермия, акне, ЯК.

меостаической регуляции кератиноцитов и дисбиоз микрофлоры, что приводит к накоплению молекул DAMP (damage-associated molecular pattern) и PAMP (pathogen-associated molecular pattern). PAMP и DAMP активируют сигнальные каскады инфламмасом и Th17-лимфоцитов, вследствие чего в организме формируется провоспалительный континуум [7]. Согласно зарубежным рекомендациям, тяжелое течение ГГ является показанием для назначения АДА в дозе 40 мг подкожно 1 раз в неделю [8].

Как было указано, при проведении дифференциальной диагностики были рассмотрены редко встречающиеся аутовоспалительные синдромы, включающие поражение позвоночника, суставов и кожные проявления в виде ГГ и конглобатных акне. Возникновение кожных симптомов в раннем возрасте, резистентность к терапии, негативность по HLA-B27 и отягощенный семейный анамнез по отцовской линии (поражение нижних конечностей гангренозной пиодермией) позволили заподозрить у нашего пациента синдром из группы PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия, акне) – спектра генетически детерминированных нарушений, большинство из которых ассоциированы с мутацией гена *PSTPIP-1* (proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein), кодирующего пролин-серин-треонин-фосфатаза-взаимодействующий белок. Вследствие мутации в гене *PSTPIP-1* повышается аффинность данного белка по отношению к пирину и усиливается активность каспазы 1, что вызывает увеличение продукции интерлейкина (ИЛ) 1. Избыточное количество ИЛ1 способствует активации и миграции нейтрофилов с формированием очагов воспаления и поражением кожи, апокринных потовых желез, суставов, позвоночника, кишечника [9–11]. Генетическая основа и аутовоспалительный паттерн данных заболеваний обуславливают тяжелое течение кожных и костно-суставных проявлений, резистентность к терапии и частые обострения. При диагностике заболеваний из группы PAPA следует учитывать характерное сочетание тяжелых акне и гангренозной пиодермии с такими заболеваниями, как ГГ, асептический пиогенный артрит, СпА, включая псориатический артрит (ПсА), язвенный колит (ЯК), которые в различных комбинациях формируют специфические синдромы (табл. 1) [12]. Под асептическим пиогенным артритом подразумевается поражение сустава, вызванное нейтрофильным воспалением, имеющее клиническую картину септического артрита, при котором микробиологическое исследование синовиальной

жидкости не обнаруживает специфичные патогенные бактерии. Для уточнения диагноза в рамках PAPA-нарушений необходимо проведение дорогостоящего генетического исследования – определения мутации *PSTPIP-1*, – что значительно затрудняет их верификацию. Пока в мире накоплен небольшой опыт лечения данных заболеваний: с диагнозом PAPA-синдрома зарегистрирован 41 пациент, PASH-синдрома (pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis – гангренозная пиодермия, акне, ГГ) – 14, PAPASH-синдрома (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurativa hidradenitis – пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне, ГГ) – 2 и PsAPASH-синдрома (psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurativa hidradenitis – ПсА, гангренозная пиодермия, акне, ГГ) – 1 [11, 12]. Наиболее эффективными стратегиями терапии группы PAPA-нарушений признаны генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), действующие на ключевые звенья патогенетического процесса: ингибиторы ИЛ1 (анакинра) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ , АДА) [12, 13].

Наиболее вероятным заболеванием из группы PAPA у описанного пациента является PASS-синдром, учитывая подтвержденные дерматологом кожные заболевания, клинические и инструментальные признаки АС, а также наличие гангренозной пиодермии конечностей у его отца. В настоящее время в мире описано всего 6 случаев PASS-синдрома, связь которых с мутациями гена *PSTPIP-1* не установлена, что позволяет предполагать участие других специфических для этой болезни мутаций, влияющих на регуляцию продукции ИЛ1, а также установить диагноз только на основании комбинации определенных симптомов [14]. Отличием PASS-синдрома от остальных заболеваний PAPA-спектра является отсутствие не только характерной мутации, но и асептического пиогенного артрита, псориаза и ЯК [14]. Хотя у нашего пациента не проводилась генетическая верификация мутации *PSTPIP-1* и не наблюдаются гангренозная пиодермии, мы считаем, что представленных клинических, лабораторных и инструментальных данных достаточно для диагностики PASS-синдрома. Интересной особенностью данного случая является асептический характер воспалительного процесса, подтвержденный результатами микробиологического исследования гнойного отделяемого из свищевых ходов.

Синдром SAPHO в качестве дифференциального диагноза был рассмотрен в связи с выявленным поражением

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома SAPHO  
Table 2. Diagnostic criteria for SAPHO syndrome

Критерии Benhamou (1988 г.)	Критерии Kahn (2003 г., пересмотренные)
<i>Наличие 1 из нижеперечисленных признаков</i>	<i>Наличие 1 из нижеперечисленных признаков (исключение: инфекционный остеит, опухоли костей)</i>
Костно-суставные проявления и конглобатные акне, фульминантные акне или ГГ	Пальмоплантарный пустулез и вульгарный псориаз + костно-суставные проявления
Костно-суставные проявления и пальмоплантарный пустулез	Распространенные акне + костно-суставные проявления
Гиперостоз передней грудной стенки, конечностей или позвоночника +/- дерматоз	Изолированный стерильный гиперостоз/остеит (у взрослых)
Хронический рекуррентный мультифокальный остеомиелит с поражением аксиального или периферического скелета +/- дерматоз	Хронический рекуррентный мультифокальный остеомиелит (у детей)

манубриостерального сочленения с остеопролиферативными изменениями и отрицательным результатом генетического типирования антигена HLA-B27. Синдром SAPHO относится к SpA, его отличительными чертами являются остеит и гиперостоз с преимущественным вовлечением в воспалительный процесс хрящей и суставов грудной клетки с фокусом на грудино-ключичные, манубриостеральное и реберно-грудинные сочленения, а также кожные симптомы, среди которых акне, ладонно-подошвенный пустулез, псориаз и ГГ [15]. Часто присутствуют классические признаки SpA – спондилит и СИ. Нередко вовлекаются кости конечностей, нижняя челюсть с проявлениями остеита и остеопролиферации, наблюдаются периферические артриты [16, 17]. Важную роль в процессе диагностики играют инструментальные методы: рентгенография, компьютерная томография (КТ) и МРТ, позволяющие визуализировать остеит и остеопролиферативные изменения, которые являются ключевыми при установлении диагноза. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), и скинтиграфия всего тела могут помочь в обнаружении мультифокальных костно-суставных поражений. С помощью скинтиграфии определяют специфичные поражения грудино-реберно-ключичных сочленений в виде «головы быка», однако этот метод не позволяет отличить активное воспаление от хронического. При ПЭТ/КТ можно выявить множественные активные очаги воспаления. Для установления диагноза обычно используются критерии Benhamou (1988) или Kahn (пересмотренные в 2003 г.; табл. 2) [17].

Этиопатогенез заболевания изучен недостаточно. Согласно основной гипотезе, ведущим механизмом развития синдрома SAPHO является аутовоспалительный ответ иммунной системы на триггерные факторы, в качестве которых могут выступать различные микроорганизмы: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae* и актиномицеты [18]. Роль аутовоспаления подтверждается данными о дисбалансе Th17- и T-регуляторных клеток, а также увеличением уровня провоспалительных

цитоклинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ17) в периферической крови, что послужило основанием для использования при синдроме SAPHO антицитоклиновых препаратов, направленных на их блокаду [19]. В описании серий и отдельных случаев установлено, что эффективность ИФНО $\alpha$  в отношении проявлений остеита и синовита достигает 93,3%, а кожных симптомов – 72,4% [20, 21].

Представленный пациент соответствует диагностическим критериям синдрома SAPHO. В то же время следует учитывать, что у него длительно преобладают воспалительные, а не остеопролиферативные костно-суставные симптомы, которые наряду с отягощенной наследственностью в большей степени обосновывают наличие PASS-синдрома. При обсуждении стратегии лечения выбор АДА был обусловлен его доказанной эффективностью при ГГ и аксSpA, а также эффективностью ИФНО $\alpha$  при синдроме SAPHO. Отсутствие необходимого объема данных не позволяет сделать однозначные выводы о рациональной тактике терапии заболеваний PAPA-спектра, но с учетом роли гиперпродукции ИЛ1 в каскаде аутовоспалительных реакций может быть целесообразным назначение его ингибиторов, а также ИФНО $\alpha$  с целью блокады одного из ключевых цитокинов воспалительной реакции.

**Заключение.** SpA нередко сопровождаются поражением кожных покровов из-за нарушения регуляции иммунной системы с преобладанием аутовоспалительного компонента. На примере пациента с аксSpA и тяжелым поражением кожи было показано, что для установления диагноза необходимо тщательное изучение не только патологии опорно-двигательного аппарата, но и анамнеза и кожных симптомов. Диагностика основывается на осведомленности клиницистов об ассоциации этих заболеваний и междисциплинарном взаимодействии дерматовенерологов и ревматологов. При выборе терапии важен индивидуальный подход. Ввиду схожести воспалительных механизмов, лежащих в основе патогенеза заболеваний, представляется рациональным использование ГИБП в лечении не только артрита, спондилита и СИ, но и поражений кожи.

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

1. Эрдеc ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)].
2. Avalos-Diaz E, Dominguez-Cherit J, Herrera-Esparza R. Cutaneous manifestations of spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2012 Feb;7(1):55-61. doi: 10.2217/IJR.11.64.
3. Acquacalda E, Roux CH, Albert C, et al. New onset of articular inflammatory manifestations in patients with hidradenitis suppurativa under treatment with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2015 Oct;82(5):362-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.020.
4. Richette P, Molto A, Viguier M, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis – results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*. 2014 Mar; 41(3):490-4. doi:10.3899/jrheum.130977. Epub 2014
5. Fauconier M, Reguiai Z, Barbe C, et al. Association between hidradenitis suppurativa and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):593-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.09.005.
6. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, et al. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: A nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Oct;32(10):1784-90. doi: 10.1111/jdv.15071.
7. Vossen AR, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*. 2018 Dec 14;9:2965. doi: 10.3389/fimmu.2018.02965.
8. Zouboulis, C, Desai N, Erntestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4): 619-44. doi: 10.1111/jdv.12966.
9. Calderon-Castrat X, Bancalari-Diaz D, Roman-Curto C, et al. PSTPIP1 Gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) Syndrome. *Br J Dermatol*. 2015. 2016 Jul;175(1):194-8. doi: 10.1111/bjd.14383.
10. Starnes T, Bennis D, Bing X, et al. The F-BAR protein PSTPIP1 controls extracellular matrix degradation and filopodia formation in macrophages. *Blood*. 2014 Apr 24; 123(17):2703-14. doi: 10.1182/blood-2013-07-516948.
11. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012 Jan;481(7381):278-86. doi: 10.1038/nature10759.
12. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017 Aug;56(8):811-8. doi: 10.1111/ijd.13603.
13. Gottlieb J, Madrange M, Gardair C, et al. PAPASH, PsAPASH and PASS autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens. *Br J Dermatol*. 2019 Oct;181(4):866-9. doi: 10.1111/bjd.18003.
14. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, et al. PASS Syndrome: An IL-1-Driven Autoinflammatory Disease. *Dermatology*. 2016 Feb;232(2):254-8. doi:10.1159/000443648.
15. Бадокин ВВ. Синдром SAPHO. Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):61-5. [Badokin VV. SAPHO syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(3): 61-5. (In Russ.)].
16. Zimmermann P, Curtis N. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed. *J Infect*. 2016 Jul 5;72 Suppl:S106-14. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.030. Epub 2016 Jun 1.
17. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 May 12;12: 1759720X20912865. doi: 10.1177/1759720X20912865.
18. Rozin AP. SAPHO syndrome: is a range of pathogen-associated rheumatic diseases extended? *Arthritis Res Ther*. 2009 Nov; 11(6):131. doi: 10.1186/ar2837.
19. Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, et al. TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome. *Autoimmunity*. 2014 Sep;47(6):389-94. doi: 10.3109/08916934.2014.906582.
20. Vekic DA, Woods J, Lin P, Cains GD. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: A case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2018 Jan;57(1): 10-8. doi:10.1111/ijd.13740
21. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):618-25. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.04.003.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/12.07.2021/17.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Красненко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

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

Круглова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

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

## Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения)

Шумилова А.А.<sup>1</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Чельдиева Ф.А.<sup>1,2</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

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

Представлено два клинических наблюдения: в одном из них имелись антифосфолипидный синдромом (АФС) и меланома, в другом – системная красная волчанка (СКВ) и АФС, меланома, инфильтративный туберкулез и Herpes zoster. Ведение больных СКВ в сочетании с АФС – непростая задача. Инфекции и злокачественные новообразования наряду с поражением почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями являются значимой причиной смерти в этой когорте больных. Продолжается обсуждаться роль антител к фосфолипидам в возникновении малигнизации. Сочетание ревматических заболеваний с онкологической или инфекционной патологией затрудняет терапию, ограничивая возможность применения препаратов, регламентированных клиническими рекомендациями.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; меланома; туберкулез легких; клинические наблюдения.

**Контакты:** Анастасия Александровна Шумилова; [aastudennikova@mail.ru](mailto:aastudennikova@mail.ru)

**Для ссылки:** Шумилова АА, Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Ли́ла АМ. Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения). Современная ревматология. 2021;15(4):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-87-93

### *Difficulties in management of patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in combination with melanoma and infiltrative tuberculosis (clinical observations)*

*Shumilova A.A.<sup>1</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Cheldieva F.A.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow*

*<sup>1</sup>Kashirskoye shosse, 34A, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia*

*We present two clinical cases: the first patient had combination of antiphospholipid syndrome (APS) and melanoma, and the second – systemic lupus erythematosus (SLE) and APS, melanoma, infiltrative tuberculosis and Herpes zoster. Managing patients with SLE combined with APS is really challenging. Infections and malignant neoplasms, along with kidney damage and cardiovascular diseases, are a significant cause of death in this cohort of patients. The role of antibodies to phospholipids in the onset of malignancy is still under discussion. The combination of rheumatic diseases with oncological or infectious pathology complicates therapy, limiting the use of drugs, recommended by clinical guidelines.*

**Key words:** antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; melanoma; pulmonary tuberculosis; clinical observations.

**Contacts:** Anastasia Aleksandrovna Shumilova; [aastudennikova@mail.ru](mailto:aastudennikova@mail.ru)

**For reference:** Shumilova AA, Reshetnyak TM, Cheldieva FA, et al. Difficulties in management of patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in combination with melanoma and infiltrative tuberculosis (clinical observations). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-87-93

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное хроническое аутоиммунное заболевание, охватывающее широкий спектр симптомокомплексов, приводящих к различной тяжести состояния. СКВ характеризуется нарушением активации Т- и В-лимфоцитов, неконтролируемой гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, среди которых двуспиральная (нативная) ДНК (дсДНК), рибонуклеопротеины (RNP), комплекс Ro, РНК-связыва-

ющий белок LA, молекула РНК/комплекс белка Sm, субъединица С1q компонента комплемента С1, фосфолипиды, а также формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и внутренних органов [1, 2].

Антифосфолипидный синдром (АФС) является приобретенной аутоиммунной тромбофилией, которая проявляется рецидивирующими тромбозами, потерей плода и ассоциирована с продукцией аутоантител к фосфолипидам мем-

бран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови – антител к фосфолипидам (аФЛ). Более чем в 40% случаев при СКВ выявляются высокопозитивные аФЛ, при этом у 50–70% пациентов в последующие 10 лет развивается достоянный АФС [3, 4].

Среди причин смертности при СКВ в последние десятилетия на первое место вышли неоплазии и инфекции [5], которые также рассматриваются в качестве провоцирующих факторов развития катастрофического АФС [6]. Частота онкологических заболеваний при СКВ колеблется от 2,5 до 7,3% [7]. В свою очередь, больные злокачественными новообразованиями имеют высокий риск развития тромбозов, который повышается у носителей аФЛ. Взаимосвязь аФЛ с опухолями до конца не изучена, но накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют от том, что она достаточно тесная [8]. Появляется все больше доказательств роли инфекции, особенно вирусной, в индукции аФЛ и развитии тромбозов по механизму молекулярной мимикрии [9].

Представляем клинические наблюдения, которые демонстрируют сочетание ревматического и онкологического заболеваний, а также их комбинации с туберкулезом и герпесом. Подобное сочетание обнаружено у двух из 116 пациентов, которых мы наблюдаем с января 2019 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании и использование фотографий. Публикация фотографий одобрена комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

#### Клиническое наблюдение 1

**Пациент А.**, 35 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с марта 2019 г. По данным анамнеза, в августе 2014 г. (29 лет) перенес острый илеофemorальный тромбоз правой нижней конечности, осложненный тромбозом левой легочной междолевой артерии. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей выявлялся тромбоз глубоких вен правой нижней конечности: неокклюзивные пристеночные тромбы подколенной вены, окклюзивные тромбы глубокой вены бедра, общей бедренной вены и наружной подвздошной вены; верхний уровень распространения тромботических масс в нижней полой вене соответствовал месту ее слияния с внутренней подвздошной веной. У пациента определен гетерозиготный полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), в гене  $\alpha$ -субъединицы интегринов – специализированных рецепторов Ia/IIa-тромбоцитов (TTGA- $\alpha$ -интегрин), полиморфизм в генах фолатного цикла –

метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR 667, 1298), метионин-синтазы редуктазы (MTRR 66). По поводу тромботических осложнений в течение 2 нед получал эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно (п/к), ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. При повторной УЗДГ вен нижних конечностей отмечалась их начальная реканализация.

В сентябре 2014 г. – окклюзивный тромбоз сафено-фemorального соустья справа, в остальном без отрицательной динамики. В течение 3 мес находился на лечении варфарином (3,75 мг/сут) с поддержанием международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0. С января 2015 г. из-за плохой приверженности терапии варфарином и повышенного выпадения волос, которое рассматривалось как нежелательная реакция (НР) на прием препарата, пациент был переведен на ривароксабан 15 мг/сут

В феврале 2015 г. в области внутренней поверхности левого бедра диагностирована меланома, которая ранее расценивалась как невус. В мае 2015 г. (30 лет) проведено радикальное иссечение меланомы *in situ*. При гистологическом исследовании: лентиги-меланома *in situ*, неизъязвленная, со слабо выраженной мелкоочаговой лимфоидной инфильтрацией в верхних слоях дермы; удалена в пределах здоровых тканей. Продолжает наблюдаться у онколога, состояние остается стабильным.

В 2016 г. (31 год) самостоятельно отменил ривароксабан, сосудистого хирурга не посещал. В 2017 г. – повторный тромбоз глубоких вен нижних конечностей правой голени, тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. Возобновил прием ривароксабана в дозе 15 мг/сут, который получал до лета 2018 г. с последующим снижением дозы до 10 мг/сут, самочувствие было удовлетворительным.

В ноябре 2018 г. (33 года) впервые выявлен положительный волчаночный антикоагулянт (ВА), суммарные аФЛ IgG >100 МЕ/мл, IgM – 5,22 МЕ/мл, суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к  $\beta$ 2-гликопротеину 1 ( $\beta$ 2-ГП1) – 143,6 Ед/мл. Ривароксабан на месяц был заменен на эноксапарин натрия 1,6 мл/сут п/к, после чего продолжено лечение ривароксабаном в прежней дозе. При УЗДГ вен нижних конечностей обнаружены симптомы посттромбофлебитической болезни илеофemorального сегмента справа с признаками реканализации 60–65%, подколенной вены слева и передних большеберцовых вен с явлениями полной реканализации.

В марте 2019 г. (34 года) впервые был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре на коже нижних конечностей имелось неярко выраженное мелкоячеистое сетчатое ливедо.

Иммунологические маркеры СКВ и АФС, выявленные у пациента в период госпитализации, представлены в таблице.

Иммунологические маркеры СКВ и АФС, выявленные у пациента в период госпитализации  
Immunological markers of SLE and APS in a patient, identified during hospitalization

СКВ-ассоциированные АТ	2019 г.	2020 г.	АФС-ассоциированные АТ	2019 г.	2020 г.
АНФ Нер <sub>2</sub>	1/640h+sp	1/320 sp	ВА	+ (в анамнезе)	
С3, г/л	0,814	0,780	аКЛ IgG, GPL	>120,0	>120,0
С4, г/л	0,119	0,130	аКЛ IgM, MPL	7,1	4,3
аSm, Ед/мл	0,1	0,1	а $\beta$ 2-ГП-IgG, Ед/мл	69,4	93,5
адсДНК, Ед/мл	25,7	24,0	а $\beta$ 2-ГП-IgM, Ед/мл	2,9	1,7

**Примечание.** аКЛ – антитела к кардиолипину; АНФ – антинуклеарный фактор; С3 и С4 – фракции комплемента; аSm – антитела к Smith-антигену; адсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы референсных значений.

На момент обследования убедительных данных в пользу наличия СКВ не получено. Диагноз удовлетворял критериям первичного АФС: рецидивирующие венозные тромбозы нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тройная позитивность (наличие всех трех маркеров) по аФЛ. Учитывая наличие позитивных титров АНФ, незначительное повышение уровня адсДНК, пациенту был назначен гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут, показаний для начала терапии глюкокортикоидами (ГК) не было. Выявление иммунологических маркеров СКВ (адсДНК, гипокплементемия С3, позитивность по АНФ) рассматривалось в рамках как волчаночноподобного синдрома, так и активности АФС. Рецидивирующие венозные тромбозы, сохранение высокого уровня аФЛ, а также носительство полиморфизмов генов тромбофилии являются показаниями к пожизненному приему антикоагулянтов. В связи с повышенным уровнем растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) лечение ривароксабаном было прекращено. Пациент был негативно настроен на возобновление терапии варфаринном, в связи с чем назначен апиксабан 10 мг/сут. За год наблюдения (с 2019 по 2020 г.) на фоне лечения апиксабаном 10 мг/сут и ГКХ 200 мг/сут состояние оставалось стабильным, тромбозы не рецидивировали. Сохранялись иммунологические нарушения без значимого нарастания уровня адсДНК, отсутствовали клинические проявления СКВ.

Таким образом, пациент с диагнозом АФС: острый илеофеморальный тромбоз правой нижней конечности (неокклюзивные пристеночные тромбы подколенной вены, окклюзивные тромбы глубокой бедренной вены, общей бедренной вены и наружной подвздошной вены), тромбоз правой бедренной вены с распространением на наружную подвздошную вену справа (2014 г.), повторный тромбоз глубоких вен нижних конечностей правой голени без флотации тромба, тромбоз глубоких вен левой нижней конечности (2017 г.), ТЭЛА левой нижнедолевой артерии (2014 г.), высокопозитивные аФЛ, гипокплементемия, позитивный ВА в анамнезе относится к группе высокого риска рецидива тромбозов и развития системного заболевания соединительной ткани, что обосновывает дальнейшее наблюдение у ревматолога.

### Клиническое наблюдение 2

**Пациентка Ю.**, 40 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля 2012 г. Из анамнеза известно, что с 1994 г. (16 лет) выявляется ложноположительная реакция Вассермана, с 1996 г. — фотосенсибилизация, с 1998 г. — позитивные аКЛ. В 2000 г. (22 года) при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки был диагностирован очаговый туберкулез правого легкого. Получала противотуберкулезные препараты по стандартам лечения туберкулеза под наблюдением фтизиатра. В августе 2001 г. на фоне терапии впервые выявлена лейкопения (л.  $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), расцененная как следствие приема противотуберкулезных препаратов. В 2001 г. при контрольном обследовании зафиксировано полное клиническое и лабораторное излечение туберкулеза легких, и пациентка была снята с диспансерного учета. В течение 8 лет состояние оставалось удовлетворительным.

В 2009 г. (31 год) — 1-я беременность, завершившаяся срочными родами, гестация и послеродовый период протекали без патологии. После родов появилась язва на слизистой оболочке носа. В 2010 г. (32 года) впервые выявлены эритематозные высыпания на коже, беспокоили артралгии. К врачам не обращалась.

В 2011 г. (33 года) наступила 2-я беременность. При УЗИ вен нижних конечностей выявлен тромбоз малой подкожной вены (МПВ) левой нижней конечности. В декабре 2011 г. при обследовании обнаружены анемия легкой степени (Hb 108 г/л), лейкопения (л.  $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ), СОЭ — до 60 мм/ч, гипербилирубинемия, высокопозитивные аКЛ и аФЛ-ГП1. При УЗИ органов брюшной полости определялись признаки портальной гипертензии. Обследована у гематолога, на основании данных трепан-биопсии исключены заболевания крови.

В феврале-марте 2012 г. впервые госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании был подтвержден гемолитический характер анемии (позитивная проба Кумбса), выявлены позитивные аSm, АНФ, полиморфизм в генах свертывания крови: гомозиготный в генах PAI-1, эпоксиэстеразы витамина К, в генах тромбостатина 4, гликопротеина 1, CYP2C9 (цитохром P450, семейство 2, субсемейство С, полипептид 9), ангиотензинпревращающего фермента. Наличие дискоидных эритематозных очагов на волосистой части головы, фотосенсибилизации, артралгий, гемолитической анемии, лейкопении, позитивных аSm, АНФ послужило основанием для диагностики СКВ. Тромбоз МПВ, ложноположительная реакция Вассермана, высокопозитивные аФЛ, выявляемые с 16 лет, были расценены как проявления АФС. На момент госпитализации срок беременности составлял 16–17 нед, что наряду с сохранением высокопозитивных аФЛ явилось показанием для назначения антикоагулянтной терапии — надропарина кальция 0,6 мл/сут п/к. В стационаре к терапии были присоединены метилпреднизолон (МП) 12 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут. Отмечалась положительная динамика в виде снижения СОЭ, однако сохранялось повышение уровня РФМК, допустимое для данного срока беременности.

После выписки наблюдалась амбулаторно, состояние оставалось стабильным, была снижена доза МП до 8 мг/сут, продолжена терапия ГКХ 200 мг/сут, надропаринном кальция 0,6 мл/сут п/к. В июле 2012 г. — роды путем кесарева сечения. Послеродовый период протекал без осложнений, периодически появлялись эритематозные очаги на коже, применяла местно топические стероиды, у врача не наблюдалась, терапия не корректировалась.

Состояние оставалось удовлетворительным до января 2017 г. (39 лет), когда стала отмечать постепенное появление и нарастание кожных проявлений СКВ — алопеции, ярких эритематозных болезненных высыпаний на лице, коже рук, спины, плеч, рецидивы афтозного стоматита. В мае 2017 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В анализах крови выявлялись лейкопения (л.  $3,23 \cdot 10^9/\text{л}$ ), анемия (Hb 92 г/л), положительная прямая проба Кумбса, высокопозитивные адсДНК, аФЛ, гипокплементемия. Активность СКВ расценивалась как высокая с преобладанием поражения кожи с язвенно-некротическими изменениями, очаговой алопецией и воспалением кожи головы, отмечались афтозный стоматит, гематологические и иммунологические нарушения. Проведена пульс-терапия МП 500 мг внутривенно (в/в) капельно №3. Увеличена пероральная доза МП до 16 мг/сут, ГКХ до 400 мг/сут, назначена антикоагулянтная терапия фондапаринуксом, после выписки принимала ривароксабан 15 мг/сут. На фоне лечения кожно-слизистые проявления исчезли. Наблюдалась у ревматолога амбулаторно. В ноябре 2017 г. в связи с рецидивом кожной симптоматики к терапии был присоединен микофенолата мофетил (ММФ), проведена пульс-терапия МП 500 мг в/в капельно №3, продолжала прием ривароксабана. Исчезли эри-

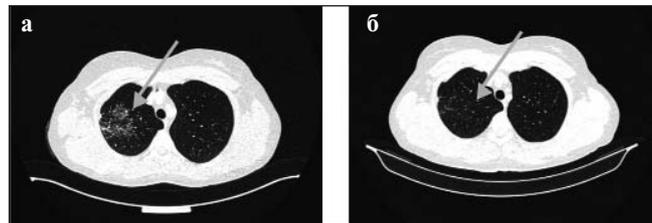
тематозные язвенно-некротические высыпания на коже, волосистой части головы, оставались очаги алопеции без воспаления кожи.

В июне 2018 г. удален невус поясничной области. При гистологическом исследовании выявлена узловая злокачественная пигментная меланома кожи поясничной области стадии IВ T2N0M0 (4-й уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу – 1,2 мм), без изъязвления эпидермиса, в краях резекции опухолевого роста нет, митотичекый индекс 1х1 мм<sup>2</sup>. ММФ был отменен, доза МП постепенно снижена с 16 до 8 мг/сут, продолжена терапия ГКХ 400 мг/сут.

Для исключения метастазирования была проведена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ), при которой выявлены изменения в верхней доле правого легкого (рис. 1, а, б). При бронхоскопии в материале бронхоальвеолярного лаважа обнаружены микобактерии туберкулеза. Была госпитализирована в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ), где находилась с 12.09.2018 г. по 13.05.2019 г. с диагнозом «инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого». Инициирована стандартная противотуберкулезная терапия (пиразинамид 1500 мг/сут, циклосерин 0,5 г/сут, спарфлоксацин 0,4 г/сут, линезолид 0,6 г/сут, протионамид 0,75 г/сут, глутаминовая кислота 1 таблетка 3 раза в день, метионин 1 таблетка 3 раза в день). Во время лечения в ЦНИИТ развилось обострение СКВ: артриты мелких суставов кистей, утренняя скованность в суставах до 2 ч, очаги подострой кожной красной волчанки на лице, шее, в области декольте, на спине, верхних конечностях. В апреле 2019 г. самостоятельно отменила ривароксабан.

Учитывая закрытую форму туберкулеза (по заключению фтизиатра противопоказания для нахождения в стационаре общего профиля, в том числе ревматологического, отсутствовали), обострение СКВ, в мае 2019 г. пациентка была госпитализирована НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании выявлялись низкие уровни аФЛ, гипокплементемия (С3 – 0,52 г/л, С4 – 0,02 г/л). Признаки обострения СКВ были ограничены поражением кожи и слизистых оболочек: тяжесть и площадь поражения по CLASI (Cutaneous Lupus Area and Severity Index) – 32 балла, повреждение – 9 баллов (рис. 2, а–г), а также костно-мышечной системы.

В связи с высокой активностью заболевания, выраженными кожными проявлениями (очаги подострой кожной красной волчанки, занимающие примерно 48% поверхности тела) проводилось в/в введение МП 500 мг №5 с хорошим эффектом (регресс сыпи и артралгий). Противопоказанием для назначения цитостатических препаратов было наличие активного туберкулеза легких. В этиологии лейкопении обсуждались активность СКВ и ятрогенный (лекарственный) генез. В качестве антикоагулянтной терапии получала эноксапарин натрия 0,5 мл 2 раза в день в течение 2 мес с последующим переходом на апиксабан 10 мг/сут. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога и фтизиатра по месту жительства.



**Рис. 1.** Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого по данным ПЭТ/КТ у пациентки Ю.: август 2018 г. (а) и динамика к марту 2020 г. (б; стрелки)  
**Fig. 1.** Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the right lung according to PET/CT in patient Yu.: August 2018 (a) and dynamics by March 2020 (b; arrows)



**Рис. 2.** Эритематозные язвенно-некротические высыпания и очаг алопеции у пациентки Ю. (а–г, май 2019 г.)  
**Fig. 2.** Erythematous ulcerative-necrotic rash and alopecia areata in patient Yu. (a–g, May 2019)

В августе 2019 г. на фоне стресса вновь отметила появление и быстрое прогрессирование эритематозных язвенно-некротических высыпаний на лице, шее, ушных раковинах, кистях, локтевых сгибах, верхней трети плеч, выраженный хейлит. К сентябрю 2019 г. самостоятельно отменила апиксабан, возобновила прием ривароксабана 15 мг/сут, от лечения варфарином отказалась, остальную терапию не корректировала. Местно на эритематозные очаги применяла акридерм, наблюдался частичный эффект в виде временного уменьшения покраснения.

В августе 2019 г. при повторном обследовании в ЦНИИТ выдано заключение: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ (-). Предшествующая широкая лекарственная устойчивость в анамнезе. Дыхательная недостаточность II стадии. Умеренное нарушение функции дыхательной системы. Было рекомендовано продолжить противотуберкулезную терапию, согласно стандартам терапии туберкулеза в течение 1-го года. В декабре 2019 г. перенесла Herpes zoster.

Повторная госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2019 г. Диагноз: СКВ, хронического течения, активность по SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) – 7 баллов, с поражением кожи: подострая кожная волчанка (неиндурированная псориазоформная сыпь, очаговая алопеция, хейлит) по индексу CLASI активность – 16 баллов, повреждение – 4 балла, адгезивный перикардит, гематологические (лейкопения) и иммунологические (гипокплементемия) нарушения, в анамнезе – поражение суставов (артралгии), слизистых оболочек (язвы слизистых оболочек)



**Рис. 3.** Эритематозные высыпания на коже спины (а), герпетические проявления (б) и язвенно-некротические высыпания на коже кистей (в) у пациентки Ю. (декабрь 2019 г.)

**Fig. 3.** Erythematous skin rash on the back (a), herpetic manifestations (a) and ulcerative necrotic hands skin rash (b) in patient Yu. (December 2019)

полости рта и носа), гематологические нарушения (Кумбс-положительная анемия, высокопозитивные адсДНК), АНФ (+). Индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) – 1 (катаракта). АФС: тромбоз МПВ левой нижней конечности, портальная гипертензия, позитивные аФЛ. Сохранились лейкопения, гипокплементемия, аКЛ IgM и  $\alpha\beta$ -ГП IgM в средних титрах. На фоне обострения кожно-слизистых проявлений СКВ у пациентки отмечались остаточные явления опоясывающего распространенного герпеса (рис. 3, а–в).

Учитывая активность заболевания, поражение кожи смешанного характера (очаги подострой кожной красной волчанки, наличие вторичной вирусной инфекции) проводилась заместительная терапия человеческим иммуноглобулином 20 г в/в с премедикацией МП 1500 мг суммарно в/в капельно. На фоне терапии отмечался регресс сыпи, проявлений герпеса. На амбулаторном этапе продолжала принимать МП и ГКХ, состояние оставалось удовлетворительным, наблюдалась у ревматолога и фтизиатра. В марте 2020 г. снята с учета у фтизиатра в связи с клиническим излечением от туберкулеза.

**Обсуждение.** Меланома – потенциально смертельное злокачественное новообразование кожи, развивающееся из пигментных клеток, продуцирующих меланин – меланоцитов, локализующихся преимущественно в коже, реже – в сетчатке глаза, слизистых оболочках (полость рта, влагалище, прямая кишка). У большинства пациентов на момент установления диагноза отмечается локализованное образование, требующее только хирургического лечения, но нередко развивается метастазирование опухоли, которое коррелирует с глубиной проникновения в дерму [10]. С 1960-х гг. заболеваемость меланомой растет, особенно у лиц европеоидной расы, и, по данным D.S. Rigel и соавт. [11], только в США с 1973 по 2002 г. она увеличилась на 270%. Наиболее важным и потенциально модифицируемым фактором риска развития этого заболевания является воздействие ультрафиолетовых (УФ) лучей. Наличие солнечных ожогов в анамнезе связано с высоким риском развития меланомы, тогда как хроническое непрерывное воздействие солнечных лучей в большей степени ассоциируется с актиническим кератозом и немеланомным раком кожи. Повышают риск развития меланомы искусственное УФ-излучение и фотохимиотерапия [12]. Эпидемиологические исследования показали, что хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит и СКВ, сопряжены с повышенным риском развития гемато-

логических, кожных и солидных злокачественных новообразований [13, 14]. Предполагают, что развитие злокачественных новообразований у больных аутоиммунными заболеваниями может быть обусловлено системной иммунной дисрегуляцией [15] или иммуносупрессивной терапией, что может модифицировать риск развития рака [16].

В 1865 г. А. Trousseau [17] высказал предположение о том, что наличие опухоли любой локализации связано с протромботической готовностью организма. Венозные и артериальные

тромбозы являются одними из наиболее распространенных осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. И хотя частота клинически значимых генетических маркеров тромбофилии, таких как мутация в факторе V (Лейдена) и мутация в гене протромбина, не различались у пациентов с онкопатологией и здоровых лиц, споры о первичности того или иного процесса продолжаются [18]. Еще до выделения АФС в самостоятельный диагноз была отмечена связь между наличием ложноположительной реакции Вассермана, ВА и некоторыми злокачественными новообразованиями [19, 20]. Позднее были описаны случаи сочетания онкологического заболевания у пациентов не только с высокопозитивными аКЛ, ВА или  $\alpha\beta$ -ГП1, но и с антителами к фосфатидилхолину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилглицерину, фосфатидилсерину и др., которые не являются классическими маркерами АФС [21, 22].

В 1995 г. E. Zuckerman и соавт. [23] предложили несколько механизмов связи между позитивностью по аФЛ и развитием онкологического заболевания: 1) продукция аутоантител иммунной системой как реакция на опухолевые антигены; 2) продукция моноклональных иммуноглобулинов ВА и аКЛ; 3) секреция аКЛ опухолевыми клетками.

Вопрос о повышении риска развития онкологических заболеваний, в том числе меланомы, при первичном АФС, как это наблюдается при другой системной аутоиммунной патологии, остается открытым. J.A. Gomez-Puerta и соавт. [24] выявили меланому у 6 (5%) из 120 пациентов, позитивных по аФЛ. Сообщается о повышении стандартизированного коэффициента заболеваемости для немеланомного рака кожи (плоскоклеточный и базально-клеточный), тогда как риск возникновения меланомы значимо не изменялся [14, 25]. Метаанализ, проведенный L. Song и соавт. [26], показал, что риск развития меланомы и рака предстательной железы гораздо ниже у пациентов с СКВ по сравнению с популяционными данными. Обнаружено также, что при СКВ риск развития меланомы кожи низкий. К факторам риска немеланомного рака кожи у пациентов с СКВ были отнесены использование ГК, особенно при их кумулятивной дозе >5 г, и ГКХ >1 г. Длительная терапия ГК может индуцировать выраженную иммуносупрессию, тогда как ГКХ благодаря противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам повышает уровень апоптоза и снижает уровень аутоиммунитета, устраняя аутореактивные лимфоциты [27].

Высокие кумулятивные дозы ГКХ у наших пациентов могут обсуждаться в качестве факторов, повлиявших на развитие меланомы: в первом случае общая кумулятивная доза

ГКХ составила 83 000 мг, а во втором – 729 800 мг, при этом кумулятивная доза ГК – 34 168 мг.

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое *M. tuberculosis complex* [28]. Более высокая распространенность туберкулеза у пациентов с СКВ объясняется множественными иммунными аномалиями, а также иммуносупрессивной терапией [29]. Реальные данные о безопасности лечения и исходах туберкулеза легких у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) скудны. Лечение туберкулеза у пациентов с/без РЗ практически идентично, однако сопутствующие заболевания, токсические эффекты лекарственных средств и метаболические взаимодействия иммунодепрессантов и противотуберкулезных препаратов могут создавать проблемы при лечении и влиять на его эффективность и комплаентность больных [30]. В работу D.W. Park и соавт. [31] было включено 37 больных туберкулезом легких и РЗ, в том числе 4 пациента с СКВ, группу контроля составил 191 пациента с туберкулезом без РЗ. Частота тяжелых НР на препараты и изменений противотуберкулезной терапии «первой линии» из-за тяжелых НР была значимо выше у пациентов с РЗ, чем в контрольной группе. Существенных различий в отдаленных неблагоприятных исходах, включая рецидив туберкулеза и смертность, между группами не получено.

В настоящее время данных о тактике терапии сразу нескольких заболеваний, осложняющих течение друг друга, недостаточно. Применение цитостатиков и генно-инже-

нерной биологической терапии у пациентов с онкологическим анамнезом ограничено, что затрудняет лечение основного РЗ. Единственным биологическим препаратом, имеющим официальное показание для лечения СКВ, является белимумаб. В то же время ритуксимаб (РТМ) одобрен EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) при рефрактерном волчаночном нефрите [32]. Данные литературы позволяют утверждать, что белимумаб не увеличивает риск развития туберкулеза при СКВ [33]. В регистр BIOGEAS (Study Group on Autoimmune Diseases: using of biological agents in patients with autoimmune diseases) было включено 344 пациента с системными аутоиммунными заболеваниями, в том числе 140 с СКВ; РТМ получали 77%, ГК – 91%. В группе РТМ зарегистрировано только 2 случая туберкулеза, что соответствует среднему популяционному риску [34].

**Заключение.** Представленные клинические наблюдения демонстрируют наличие разных коморбидных состояний у пациентов с СКВ и АФС, сложность их диагностики и ведения. Необходимо настороженное отношение к этой категории больных в связи с повышенным риском развития у них онкологических заболеваний и туберкулеза, особенно на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Изучение полиморбидности у больных РЗ позволит улучшить раннюю диагностику сопутствующих заболеваний, расширить терапевтические подходы и, возможно, снизить риск рецидива основного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
- D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, et al. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):280-5.
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литтера; 2004. 36 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom. Monografiya* [Antiphospholipid syndrome. Monograph]. Moscow: Littera; 2004. 36 p.]
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56-71.]
- Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizabal I, Canas CA, Tobon GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Dec;14(12):1043-53. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789.
- Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010. Epub 2016 Sep 15.
- Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):437-9. doi: 10.1136/ard.51.4.437.
- Islam MA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Semin Cancer Biol*. 2020 Aug;64:108-13. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.07.019. Epub 2019 Jul 24.
- Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Aug 20;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x.
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. Nov-Dec 2014;28(6):1005-11.
- Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Dec;29(4):204-9. doi: 10.1016/j.sder.2010.10.005.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016.
- Cao L, Tong H, Xu G, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0122964. doi: 10.1371/journal.pone.0122964. eCollection 2015.
- Singh AG, Crowson CS, Singh S, et al. Cancer risk in cutaneous lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):2009-13. doi: 10.1093/rheumatology/kew291. Epub 2016 Aug 12.
- Chow MT, Möller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2012 Feb;22(1):23-32. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.004. Epub 2011 Dec 24.
- Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al. Effect of Medications on Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Cohort Study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jun;90(6):738-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.024. Epub 2015 May 9.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens Clinique Medical de L'HotelDieu de Paris. Vol. 3. London: The New Sydenham Society; 1865. 94 p.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):

- 117-21. doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC.
19. Wuepper KD, Tuffanelli DL. False-positive reaction to VRDL test with prozone phenomena. Association with lymphosarcoma. *JAMA*. 1966 Mar 7;195(10):868-9. doi: 10.1001/jama.1966.03100100120044.
20. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood*. 1976 Oct;48(4):499-509.
21. Falcon CR, Hoffer AM, Carreras LO. Antiphosphatidylinositol antibodies as markers of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 1990 Apr 12;63(2):321-2.
22. Stern JJ, Ng RH, Triplett DA, McIntyre JA. Incidence of antiphospholipid antibodies in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Clin Pathol*. 1994 Apr;101(4):471-4. doi: 10.1093/ajcp/101.4.471.
23. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*. 1995 Aug; 72(2): 447-51. doi: 10.1038/bjc.1995.353.
24. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr;35(5):322-32. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.07.003.
25. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):373-396. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.013.
26. Song L, Wang Y, Zhang J, et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 6;20(1):270. doi: 10.1186/s13075-018-1760-3.
27. Jacobs JVG, Bijlsma JVG. Glucocorticoid therapy. In Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 932-57.
28. Яблонский ПК, редактор. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240 с. [Yablonskii PK, editor. *Fitzjatriya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii* [Phthysiology. National clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 240 p.].
29. Ghosh K, Patwardhan M, Pradhan V. Mycobacterium tuberculosis infection precipitates SLE in patients from endemic areas. *Rheumatol Int*. 2009 Jul;29(9):1047-50. doi: 10.1007/s00296-009-0903-x. Epub 2009 Apr 10.
30. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon Rosales S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):289-96.
31. Park DW, Chung SJ, Yeo Y, et al. Therapeutic issues with, and long-term outcomes of, pulmonary mycobacterial tuberculosis treatment in patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Thorac Dis*. 2019 Nov; 11(11):4573-82. doi: 10.21037/jtd.2019.10.74.
32. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Success and failure of biological treatment in systemic lupus erythematosus: A critical analysis. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:94-105. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.014. Epub 2016 Jun 30.
33. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1016-27. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7.
34. Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jul 11;13(4):R112. doi: 10.1186/ar3397.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.05.2021/9.07.2021/12.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).

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 «Development of methods for personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology» (№AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).

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.

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

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

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

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

## Перспективы применения белимумаба при волчаночном нефрите

Козловская Н.Л.<sup>1,2</sup>, Соловьев С.К.<sup>3</sup>, Асеева Е.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

<sup>3</sup>АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; <sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

<sup>1</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; <sup>2</sup>Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15;

<sup>3</sup>Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А; <sup>4</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

За последние 50 лет удалось существенно улучшить выживаемость больных системной красной волчанкой (СКВ), однако необходимо создание нового поколения препаратов для терапии волчаночного нефрита (ВН), развитие которого не менее чем у 50% больных СКВ является одним из основных факторов высокого риска летальности. Международное клиническое исследование BLISS-LN продемонстрировало высокую частоту достижения и сохранения почечного ответа (ПО), подтвержденную более высокой частотой достижения ПО первичной эффективности и полного почечного ответа при применении белимумаба (БЛМ) в дополнение к стандартной терапии (СТ) по сравнению с одной СТ у пациентов с волчаночным нефритом (ВН). При применении БЛМ наблюдалось статистически значимое снижение риска развития нежелательных явлений со стороны почек (в частности, ухудшения функции почек) или смертельного исхода в течение 104 нед по сравнению с плацебо. Улучшение исходов ВН было достигнуто в условиях долгосрочного уменьшения применения глюкокортикоидов после индукционной фазы. При терапии БЛМ отмечалось также снижение общей активности СКВ, уменьшение числа тяжелых обострений и улучшение показателей серологических маркеров. Соотношение «польза/риск» при использовании БЛМ в сочетании со СТ для лечения ВН было благоприятным. БЛМ может быть рекомендован для терапии ВН в комбинации со стандартными методами лечения с целью достижения и поддержания ремиссии.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; анти-В-клеточная терапия; волчаночный нефрит; белимумаб.

**Контакты:** Наталья Львовна Козловская; [nkozlovskaya@yandex.ru](mailto:nkozlovskaya@yandex.ru)

**Для ссылки:** Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА. Перспективы применения белимумаба при волчаночном нефрите. Современная ревматология. 2021;15(4):94–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-94-100

### *Prospects for the use of belimumab in lupus nephritis*

*Kozlovskaya N.L.<sup>1,2</sup>, Soloviev S.K.<sup>3</sup>, Aseeva E.A.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>2</sup>«A.K. Yeramishantsev City Clinical hospital of Moscow City Health Department», Moscow; <sup>3</sup>JSC Group of companies MEDSI, Moscow; <sup>4</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>1</sup>6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; <sup>2</sup>15, Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

<sup>3</sup>3A, Gruzinskiy Lane, Moscow 123056, Russia; <sup>4</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Over the past 50 years the survival rate of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) significantly improved, however, it is necessary to develop a new generation of drugs for the treatment of lupus nephritis (LN), the development of which is one of the main factors of high mortality risk in at least 50% of SLE patients. The international clinical trial BLISS-LN has demonstrated a high rate of achievement and maintenance of renal response (RR), confirmed by a higher rate of achievement of RR primary efficacy and complete renal response when using belimumab (BLM) in addition to standard therapy (ST) compared to ST alone in patients with LN. When using BLM, there was a statistically significant reduction in the risk of developing adverse renal events (in particular, deterioration of renal function) or death within 104 weeks compared with placebo. Improvement in LN outcomes was achieved in the setting of long-term reduction in glucocorticoids use after the induction phase. With BLM therapy, there was also a decrease in the total activity of SLE, a decrease in the number of severe exacerbations, and an improvement in serological markers. The benefit/risk ratio of BLM in combination with ST for LN treatment was favorable. BLM can be recommended for LN therapy in combination with standard treatment methods in order to achieve and maintain remission.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; anti-B cell therapy; lupus nephritis; belimumab.

**Contact:** Natalya Lvovna Kozlovskaya; [nkozlovskaya@yandex.ru](mailto:nkozlovskaya@yandex.ru)

**For reference:** Kozlovskaya NL, Soloviev SK, Aseeva EA. Prospects for the use of belimumab in lupus nephritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):94–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-94-100

За последние 50 лет благодаря достижениям фармако-терапии удалось существенно улучшить выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), хотя ее лечение остается трудной задачей. Сложные и тонкие взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев патогенеза СКВ не позволяют даже теоретически предположить, что какое-то одно лекарственное средство будет способно полностью контролировать это заболевание [1, 2]. Существующие сегодня методы лечения СКВ достаточно эффективны, однако их применение нередко ограничено развитием серьезных осложнений и побочных эффектов. Так, у страдающих СКВ молодых женщин терапия циклофосфамидом (ЦФ) может иметь опасные краткосрочные и долгосрочные последствия в виде нарушения фертильности, тератогенного и канцерогенного эффекта. А длительное использование глюкокортикоидов (ГК) даже в низких дозах ведет к развитию тяжелых повреждений органов [3]. Необходимость создания нового поколения препаратов обусловлена также не решенной до настоящего времени проблемой терапии волчаночного нефрита (ВН), который не менее чем у 50% больных СКВ является одним из основных факторов высокого риска летальности [4, 5].

Самым перспективным направлением лечения СКВ является применение так называемых таргетных препаратов, в частности генно-инженерных биологических препаратов [6]. Мишенью для новых методов лечения служат В-лимфоциты, играющие центральную роль в патогенезе СКВ. В-клетки участвуют в продукции патогенных аутоантител, цитокинов и презентации антигена. Установлено, что потеря самопереносимости в развитии В-клеток запускает каскад аутоиммунных реакций. Кроме того, В-клетки играют ключевую роль в активации Т-клеток, выступая в качестве антигенпрезентирующих клеток, и вносят важный вклад в синтез как про-, так и противовоспалительных цитокинов [7–12]. Вместе с тем потеря толерантности при СКВ зависит от множества патогенных клеточных функций и не связана напрямую с В-клетками, поэтому терапия, направленная на В-клетки, может быть неэффективной у отдельных групп пациентов. Так, дендритные клетки, которые трансформируются из толерогенных в иммуногенные, вряд ли будут являться мишенью для анти-В-клеточной терапии [13].

#### Белимуаб в лечении СКВ

В настоящее время единственным хорошо изученным анти-В-клеточным препаратом, применяемым для лечения СКВ, является белимуаб (БЛМ) – моноклональное антитело (mAb) класса IgG1 $\lambda$  человека, блокирующее фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF), также известный как стимулятор В-лимфоцитов (B-lymphocyte stimulator, BLyS). BAFF, продуцируемый клетками миелоидного ряда, считается жизненно важным фактором выживания и дифференцировки В-клеток [14–16]. Экспериментально доказано, что деpleция гена BAFF предотвращает развитие заболевания у мышей с предрасположенностью к СКВ, а фармакологическая нейтрализация BAFF у таких животных улучшает течение болезни [17–20]. У пациентов с СКВ уровень BAFF выше, чем у здоровых лиц (контроль), и коррелирует с активностью заболевания [21, 22]. БЛМ связывается с растворимым BAFF, предотвращая связывание BAFF с его тремя рецепторами В-клеток: TAC1, BCMA и BR3 [20, 23, 24]. БЛМ был специально создан для терапии

СКВ, разрешен для применения у взрослых и детей в 2011 и 2019 гг. соответственно и стал первым препаратом для лечения СКВ, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, (Food and Drug Administration, FDA) за последние более чем 50 лет.

Эффективность БЛМ изучалась в двух крупных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: BLISS-52 (n=865) и BLISS-76 (n=819) [25, 26]. В каждое РКИ отбирали пациентов с СКВ со средней и высокой активностью, за исключением больных с активным поражением ЦНС или нефритом, которые в дополнение к стандартной терапии (СТ) получали инфузии БЛМ 1 или 10 мг/кг либо плацебо на неделях 0, 2, 4, а затем каждые 4 нед. Все пациенты использовали стабильные дозы ГК, нестероидных противовоспалительных, противомалярийных препаратов и иммунодепрессантов в течение 30 дней до начала исследования. Три группы в обоих исследованиях были сопоставимы по среднесуточной дозе ГК, доле пациентов, принимавших ГК >7,5 мг/сут, и частоте применения азатиоприна (АЗА), метотрексата (МТ) и микофенолата мофетила (ММФ). В исследовании BLISS-52 к 52-й неделе оказалось, что в группах пациентов, получавших БЛМ 1 или 10 мг/кг, был достигнут статистически значимо лучший ответ по SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus response index), чем в группе плацебо: 51% (p=0,0189) и 58% (p=0,0024) соответственно по сравнению с плацебо – 44%. Кроме того, в группе БЛМ 10 мг/кг зафиксированы значительное увеличение среднего времени до первого обострения, а также стероидосберегающий эффект (p=0,0036 и 0,0032 соответственно).

В BLISS-76 ответ SRI на 52-й неделе также был выше в группе БЛМ 10 мг/кг, чем в группе плацебо (43,2% против 33,5%; p=0,017). Учитывая успех этих двух РКИ III фазы с внутривенными (в/в) инфузиями БЛМ, подкожная форма БЛМ была оценена в другом двойном слепом РКИ III фазы – BLISS-SC. В этом исследовании пациенты (n=836) получали СТ и либо БЛМ 200 мг подкожно каждую неделю, либо плацебо, и первичным результатом был ответ SRI-4 на 52-й неделе. Вторичными конечными точками являлись время до первого обострения и уменьшение использования ГК. В результате в группе БЛМ (61,4%) был достигнут больший уровень ответа, чем в группе плацебо (48,4%), p=0,0006 [27].

Эффективность БЛМ при СКВ в рутинной клинической практике подтверждена данными обширного международного исследования OBSERVE, включавшего более 700 пациентов. Были показаны эффективность и стероидосберегающий эффект БЛМ [28–31]. Дополнительные наблюдательные национальные исследования БЛМ в странах Западной Европы и России также выявили хорошую эффективность препарата у пациентов с высокой активностью заболевания (SLEDAI-2K >10), положительными антителами к dsDNA, полиартритом, поражением кожи и слизистых оболочек при отсутствии тяжелых повреждений органов [32–35].

Необходимость эффективной и малотоксичной терапии при поражении жизненно важных органов у больных СКВ, в частности ВН, стимулировала проведение исследования комбинированного применения ритуксимаба (РТМ) и БЛМ у больных СКВ с поражением почек (CALIBRATE; NCT 02260934) [36]. Это РКИ представляет собой проспек-

тивное рандомизированное открытое исследование фазы II индукционной терапии РТМ с последующей поддерживающей терапией БЛМ у пациентов с активным ВН. В него было включено 43 пациента, рандомизированных на две группы: РТМ + преднизолон с последующим назначением БЛМ по 10 мг/кг через 4 нед после РТМ и РТМ + преднизолон. Полный ответ определялся как соотношение белок/креатинин мочи  $<0,5$ , скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 120$  мл/мин или, если СКФ  $<120$  мл/мин, СКФ  $>80\%$  СКФ во время скрининга, а доза преднизолона снижалась до 10 мг/сут. На 48-й неделе частичный или полный почечный ответ (ППО) был достигнут у 11 (52%) из 21 пациента в группе РТМ + БЛМ в сравнении с 9 (41%) из 22 пациентов в когорте только РТМ ( $p=0,452$ ). Кроме того, назначение БЛМ задерживало восстановление В-клеток после инфузий РТМ и не было связано с гипогаммаглобулинемией или увеличением частоты серьезных инфекций.

Во многих исследованиях проводилось изучение безопасности терапии БЛМ. Нежелательные явления (НЯ) БЛМ аналогичны побочным эффектам других биологических агентов. Как и в случае с любым иммунодепрессивным препаратом, инфекция и отсутствие адекватного эффекта, по-видимому, являются самыми частыми причинами прекращения лечения [37, 38]. Инфекции, в том числе бронхолегочные (бронхит, пневмония), мягких тканей (целлюлит) и мочевыводящих путей, зарегистрированы у 13,8% пациентов, получавших БЛМ, и у 17% – плацебо [39, 40]. Редким, но крайне серьезным НЯ (СНЯ) является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), потенциально смертельная неврологическая патология, которую вызывает реактивация вируса JC. На сегодняшний день имеется несколько сообщений о ПМЛ, развившейся на фоне терапии БЛМ [41–43]. Все пациенты с ПМЛ были женщины (средний возраст 50,1 года), летальность как исход ПМЛ составила 25%. Еще одним НЯ применения БЛМ является развитие депрессии, тревожного состояния и суицидальных мыслей, однако его частота достаточно низкая. Так, в обсервационном исследовании OBSErve БЛМ был отменен из-за симптомов депрессии только у 2 из 401 пациента через 6 мес после начала терапии [28]. Инфузионные реакции/гиперчувствительность также часто наблюдаются во время терапии БЛМ [37, 38]. Другие распространенные не-серьезные НЯ, о которых сообщалось, – артралгии и головная боль [44]. Также было зарегистрировано развитие некоторых других, с большой долей вероятности не связанных с БЛМ, сопутствующих заболеваний [37, 38, 44]. Подкожная форма БЛМ имеет практически аналогичный профиль безопасности, при ее использовании отмечается меньшая частота развития серьезных инфекций и депрессии [38, 44].

Таким образом, установлено, что применение БЛМ характеризуется благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью у пациентов с СКВ. Основными показаниями для назначения БЛМ являются высокая и средняя степень активности СКВ, преимущественное поражение кожи, суставов, серозных и слизистых оболочек при наличии высокого уровня антител к нативной двуспиральной ДНК (дсДНК) и низкого уровня комплемента. Основная цель терапии БЛМ – достижение низкой активности и ремиссии СКВ, снижение/отмена ежедневной дозы ГК, профилактика развития необратимых повреждений органов и улучшение качества жизни.

На протяжении 10-летнего использования БЛМ в лечении СКВ его применяли лишь у пациентов без признаков поражения почек. Это объяснялось тем, что пациенты с активным ВН были исключены из исследований BLISS-52 и BLISS-76 [25, 26]. Однако среди пациентов, вошедших в оба исследования, тем не менее оказалось 267 больных с «нетяжелым» поражением почек, под которым понимали суточную протеинурию (СПУ)  $\leq 6$  г/сут и уровень креатинина сыворотки (СКр)  $\leq 250$  мкмоль/л. Хотя гистологического исследования ткани почки не проводилось, по умолчанию эти пациенты рассматривались как больные ВН. У подавляющего большинства из них СПУ не превышала 2 г/сут. Эту величину приняли за верхнюю границу протеинурии, при которой допускалось назначение БЛМ [45, 46]. Проведенный после завершения исследования *post hoc* анализ популяции пациентов с СКВ и ВН показал, что процент ремиссии нефропатии к 52-й неделе оказался большим, а срок их достижения – меньшим при добавлении к стандартной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) БЛМ по сравнению с плацебо (70,5% против 58,7% и 140 дней против 167 дней соответственно). Кроме того, у больных, получавших БЛМ в дозе 10 мг/кг, значимо реже развивались обострения ВН [45]. В подгруппе пациентов, получавших БЛМ, с 12-й недели исследования отмечалось более быстрое уменьшение протеинурии, а медиана процента ее снижения была выше [45]. Эти результаты дали основания рассматривать БЛМ как потенциальный препарат для лечения ВН. Возможность использования БЛМ в комбинации с традиционной ИСТ в терапии ВН также была недавно продемонстрирована в итальянском многоцентровом ретроспективном исследовании, посвященном оценке влияния препарата на активность СКВ, прогрессирование органных повреждений, частоту ремиссий. У 102 (21,9%) из 466 пациентов с СКВ, включенных в исследование, имелись признаки поражения почек [47]. Динамическое наблюдение за ними в течение 48 мес терапии БЛМ установило неуклонное уменьшение СПУ, которая к концу исследования оказалась в 4 раза ниже, чем на момент включения в исследование ( $0,32 \pm 0,047$  г/сут против  $1,37 \pm 1,09$  г/сут соответственно), причем максимальное снижение СПУ было достигнуто через 12 мес лечения ( $0,49 \pm 0,51$  г/сут), в дальнейшем она снижалась более медленно. Анализ последних публикаций показывает, что у части пациентов (137 из 830, или 16,5%), участвовавших в исследовании по программе OBSErve, также был диагностирован ВН и назначение БЛМ наряду с доказанной эффективностью в отношении клинических проявлений СКВ, иммунологических признаков активности заболевания способствует уменьшению протеинурии [48]. Однако анализ влияния БЛМ на течение и исходы ВН не входил в цели этих исследований. Тем не менее имеющиеся данные закономерно поставили вопрос о необходимости оценки эффективности БЛМ у пациентов с ВН.

#### Роль и место БЛМ в терапии ВН

ВН является одним из самых частых и тяжелых проявлений СКВ и развивается у 25–60% пациентов [49]. У 75% больных поражение почек возникает на фоне развернутой клинической картины болезни с высокой иммунологической активностью: известно, что ВН ассоциирован с высоким уровнем антител к дсДНК, антителами к C1q и низким содержанием комплемента, которые у этих больных выяв-

ляются значимо чаще, чем при СКВ без поражения почек. Несмотря на агрессивную терапию, до 60% пациентов с ВН не достигают полной ремиссии, что является неблагоприятным прогностическим фактором [50, 51]. И хотя в настоящее время ВН перестал быть частой причиной смерти больных СКВ, он по-прежнему способствует инвалидизации пациентов, в 10–30% случаев прогрессируя до стадии терминальной почечной недостаточности [23, 49, 52]. Кроме того, у 27–66% больных ВН, достигших ремиссии, в дальнейшем возникают обострения заболевания, которые также служат фактором неблагоприятного почечного прогноза [24]. Важное прогностическое значение ВН и результаты *post hoc* анализа исследований BLISS-52 и BLISS-76 [45] легли в основу недавно завершеного нового исследования – BLYSS-LN (Belimumab International Study in Lupus Nephritis), в котором проводилась оценка эффективности и безопасности БЛМ в сочетании со стандартной ИСТ (ММФ или ЦФ – АЗА) у пациентов с активным ВН [53].

Исследование BLISS-LN представляет собой межнациональное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 104-недельное исследование III фазы, в котором участвовали 107 центров из 21 страны. В исследование было включено 446 взрослых пациентов с морфологически верифицированным ВН, рандомизированных в отношении 1:1 на добавление к стандартной ИСТ БЛМ в дозе 10 мг/кг в/в или плацебо. Рандомизированные больные были стратифицированы в зависимости от режима индукционной терапии ЦФ или ММФ и расовой принадлежности (негроидная раса по сравнению с другими расами). Всем включенным в исследование пациентам в период скрининга (60 дней с момента начала индукционной терапии до рандомизации) или в срок не более 6 мес до него была выполнена биопсия почки, подтвердившая диагноз ВН в соответствии с критериями Международного общества нефрологов / Международного общества почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, ISN/RPS) 2003 г. В исследование были отобраны больные, имеющие III (очаговый) и IV (диффузный) класс ВН, изолированный или в сочетании с классом V, а также «чистый» V класс (мембранозный) ВН. Клинической активности ВН в момент скрининга считали отношение белок/креатинин мочи (ОБКМ)  $\geq 1,0$  [53]. Критериями не включения в исследование служили: заместительная почечная терапия гемодиализом в течение 1 года, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $< 30$  мл/мин на стандартную поверхность тела ( $1,73 \text{ м}^2$ ), предшествующая неэффективность терапии ЦФ или ММФ, индукционная терапия ЦФ в течение 3 мес до начала исследования, В-клеточная таргетная терапия (включая БЛМ) в течение 1 года до рандомизации. В дополнение к СТ БЛМ или плацебо вводились в/в в дни 1, 15, 29 и далее каждые 28 дней до 100-й недели с окончательной оценкой на 104-й неделе. В каждой группе было по 223 пациента, 59 из которых получали индукцию ЦФ, а 164 – ММФ. Стандартная индукционная терапия, инициированная за 60 дней до рандомизации, состояла из в/в введения 500 мг ЦФ каждые 2 нед (всего 6 инфузий) или ММФ в дозе 3 г/сут. Пациентам, получившим индукцию ЦФ, в качестве поддерживающей терапии назначали АЗА (целевая доза 2 мг/кг, но не более 200 мг/сут), для ММФ поддерживающая доза препарата могла варьироваться от 1 до 3 г/сут. Во время индукционной фазы проводились пульсы метил-

преднизолона (МП) (1–3 пульса в дозах 500–1000 мг каждый) с последующим назначением преднизолона (ПЗ) перорально в дозах от 0,5 до 1 мг/кг/сут, но не более 60 мг/сут. К 24-й неделе исследования дозу ПЗ следовало снизить до  $\leq 10$  мг/сут.

В качестве первичной конечной точки был принят ПО первичной эффективности на 104-й неделе исследования, под которым понимали ОБКМ  $\leq 0,7$ , рСКФ не более чем на 20% ниже исходной или  $\geq 60$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , отсутствие неудачи проводимой терапии. Вторичные конечные точки включали в себя ППО на 104-й неделе – ОБКМ  $\leq 0,5$ , рСКФ не более чем на 10% ниже исходной или  $\geq 90$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , отсутствие неудачи проводимой терапии, ПО первичной эффективности на 52-й неделе, а также время до почечного события или смерти. Почечным событием считали достижение терминальной стадии хронической болезни почек, удвоение уровня СКр, ухудшение состояния почек, нарастание протеинурии и/или ухудшение функции почек, неудачу терапии, обусловленную прогрессированием поражения почек.

К 104-й неделе ПО первичной эффективности был зарегистрирован у 96 (43%) из 223 больных, получавших БЛМ, против 72 (32%) из 223, получавших плацебо ( $p=0,03$ ) [53]. У большего числа больных в группе БЛМ по сравнению с группой плацебо был также отмечен ранний, на 52-й неделе, ПО первичной эффективности, составивший 47% против 35% соответственно ( $p=0,02$ ). Больше пациентов, достигших ППО к 104-й неделе, наблюдалось в группе БЛМ, чем в группе плацебо: 67 (30%) из 223 по сравнению с 44 (20%) из 223 ( $p=0,02$ ). Доля пациентов, у которых ОБКМ к концу исследования снизилось до  $< 0,5$ , составила в группе БЛМ 67% против 56% в группе плацебо [53]. У больных, получавших БЛМ, шанс достичь ППО оказался на 74% выше по сравнению с таковым у пациентов, находившихся на стандартной ИСТ (отношение шансов, ОШ 1,74; 95% доверительный интервал, ДИ 1,1–2,7;  $p=0,02$ ) [53]. Независимо от режима ИСТ (ЦФ–АЗА или ММФ), ПО первичной эффективности достигли больше пациентов группы БЛМ, чем группы плацебо. Процент пациентов с ППО оказался выше в подгруппе получавших ММФ в сочетании с БЛМ по сравнению с плацебо. Однако в подгруппе ЦФ–АЗА процент больных, достигших ППО на терапии БЛМ, был таким же, как и среди получавших плацебо [53]. Во всех подгруппах в зависимости от гистологического класса ВН количество пациентов с ППО в группе в/в введения БЛМ было больше, чем в группе плацебо, и составило среди всех больных 30% против 20% соответственно ( $p=0,02$ ), среди пациентов с III и IV классами ВН – 31 и 19%, с III и IV классами + V класс – 26 и 15% соответственно.

Группа БЛМ имела значимо меньший (на 49%) риск развития почечных событий или смерти на протяжении всех 104 нед исследования, чем группа плацебо (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,34–0,77;  $p=0,001$ ). В группе БЛМ зарегистрировано 35 нежелательных событий, в том числе 17 случаев ухудшения функции почек и 16 – неэффективности терапии в отношении почечного процесса, тогда как в группе плацебо – 63 нежелательных события, из которых 39 пришлось на ухудшение функции почек, а 20 – на неэффективность терапии [53].

Кроме того, в группе БЛМ отмечены более частое снижение общей активности СКВ, лучшая динамика серологи-

ческих маркеров, в частности более выраженная степень снижения уровня антител к дсДНК и С1q. В группе БЛМ уменьшилась и доля пациентов, получающих высокие дозы ГК, что ранее наблюдалось в исследованиях эффективности БЛМ у пациентов с СКВ [25, 26]. Так, к концу исследования BLISS-LN у 91% пациентов, которым к стандартной ИСТ был добавлен БЛМ, доза ПЗ составляла <7,5 мг/сут, тогда как в группе плацебо такую дозу получали лишь 66% больных.

Таким образом, результаты исследования BLISS-LN убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности применения БЛМ для лечения активного очагового или диффузного пролиферативного ВН (классы III и IV), а также мембранозного ВН (класс V) как изолированного, так и сочетающегося с классами III или IV. Практически это исследование подтвердило обоснованность включения БЛМ в новые рекомендации EULAR/ERA-EDTA (European Alliance of Associations for Rheumatology / European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) по лечению ВН, опубликованные в 2020 г., в которых этот препарат рассматривается как дополнительный (к уже назначенным) для ускорения снижения дозы ГК, контроля внепочечных проявлений СКВ и уменьшения риска внепочечных обострений [54]. Однако результаты BLISS-LN позволяют уточнить, что БЛМ можно рекомендовать как дополнение к стандартной ИСТ в индукционном и поддерживающем периоде терапии ВН для развития и поддержания ремиссии, снижения риска прогрессирования и улучшения показателей серологических маркеров, помимо достижения уже упомянутых целей [53].

Целесообразность длительного применения БЛМ для лечения активного ВН была подтверждена в открытой фазе BLISS-LN (исследование post hoc), продолженной еще на 28 нед после завершения основного двухлетнего срока. Результаты исследования, доложенные на 58-м конгрессе ERA-EDTA, подтверждают способность БЛМ в сочетании со стандартной ИСТ улучшать долгосрочный почечный исход, повышая частоту ППО, поддерживать низкую иммунологическую активность заболевания (доля пациентов со значениями шкалы SLEDAI-S2K <4 после завершения

28 нед исследования составила 53% в группе БЛМ против 33% в группе плацебо), а также обеспечивать минимизацию дозы ГК.

Результаты исследований дают основания рекомендовать БЛМ как дополнительный к стандартной ИСТ препарат для лечения ВН в следующих ситуациях:

- пациентам с ВН I–II классов при сочетании нефрита с экстраренальными проявлениями СКВ;
- пациентам с ВН III–IV классов, изолированных или в сочетании с классом V, при недостаточной эффективности индукционного курса, проводимого в течение 3 мес, независимо от режима индукции;
- пациентам с обострением ВН, развившимся, несмотря на адекватную поддерживающую ИСТ в сочетании с гидроксихлорохином, для замены последнего;
- пациентам с ВН III–IV классов и непереносимостью гидроксихлорохина или развитием нежелательных реакций на прием препарата после длительного применения;
- пациентам с высоким риском обострений ВН: дебют заболевания в более молодом возрасте, высокая иммунологическая активность (нарастание титра антител к ДНК, низкий уровень С4), трудности достижения ремиссии при первой манифестации нефрита.

#### Заключение

Таким образом, исследование BLISS-LN продемонстрировало высокую частоту достижения и сохранения ПО, подтвержденную более высокой частотой достижения ПО первичной эффективности и ППО при применении БЛМ в дополнение к СТ по сравнению с одной СТ. При терапии БЛМ наблюдалось статистически значимое снижение риска развития НЯ со стороны почек (в частности, ухудшения функции почек) или смертельного исхода в течение 104 нед по сравнению с плацебо. Улучшение исходов ВН было достигнуто в условиях долгосрочного уменьшения применения ГК после индукционной фазы. На фоне терапии БЛМ отмечались также снижение общей активности СКВ, числа тяжелых обострений СКВ и улучшение показателей серологических маркеров. Соотношение «польза/риск» при назначении БЛМ в сочетании со СТ для лечения ВН было благоприятным.

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

1. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1500-5. doi: 10.1136/ard.2005.040907. Epub 2006 Apr 20.
2. Choi J, Kim S, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus – an update. *Curr Opin Immunol*. 2012 Dec;24(6):651-7. doi: 10.1016/j.coi.2012.10.004. Epub 2012 Nov 3.
3. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun*. 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16.
4. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(suppl\_1):i67-i77. doi: 10.1093/rheumatology/kew399.
5. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311. Epub 2015 Sep 5.
6. Basta F, Fasola F, Triantafyllidis K, Schwartzing A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):433-46. doi: 10.1007/s40744-020-00212-9.
7. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*. 2001 Sep;2(9):764-6. doi: 10.1038/ni0901-764.
8. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933.
9. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2005 Mar 7;201(5):703-11. doi: 10.1084/jem.20042251. Epub 2005 Feb 28.
10. Cappione A, Anolik JH, Pugh-Bernard A, et al. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2005 Nov;115(11):3205-16. doi: 10.1172/JCI24179. Epub 2005 Oct 6.
11. Mamula MJ, Fatenejad S, Craft J. B cells process and present lupus autoantigens that initiate autoimmune T cell responses. *J Immunol*. 1994 Feb 1;152(3):1453-61.

12. Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, et al. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004 Nov; 3(7-8):516-23. doi: 10.1016/j.autrev.2004.07.035.
13. Horwitz DA, Fahmy TM, Piccirillo CA, La Cava A. Rebalancing immune homeostasis to treat autoimmune diseases. *Trends Immunol*. 2019 Oct;40(10):888-908. doi: 10.1016/j.it.2019.08.003. Epub 2019 Oct 7.
14. Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood*. 2001 Jan 1; 97(1):198-204. doi: 10.1182/blood.v97.1.198.
15. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*. 1999 Jun 7;189(11):1747-56. doi: 10.1084/jem.189.11.1747.
16. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BlyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*. 1999 Jul 9;285(5425):260-3. doi: 10.1126/science.285.5425.260.
17. Jacob CO, Pricop L, Putterman C, et al. Paucity of clinical disease despite serological autoimmunity and kidney pathology in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice deficient in BAFF. *J Immunol*. 2006 Aug 15; 177(4):2671-80. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2671.
18. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000 Apr 27;404(6781):995-9. doi: 10.1038/35010115.
19. Kayagaki N, Yan M, Seshasayee D, et al. BAFF/BlyS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFF ligand through a discrete surface loop and promotes processing of NF- $\kappa$ B2. *Immunity*. 2002 Oct;17(4):515-24. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00425-9.
20. Ramanujam M, Wang X, Huang W, et al. Mechanism of action of transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor-Ig in murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2004 Sep 1;173(5):3524-34. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3524.
21. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1313-9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S.
22. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354.
23. Tectonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1432-41. doi: 10.1002/art.39594.
24. Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares – an update. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Dec;8(12):709-17. doi: 10.1038/nrneph.2012.220. Epub 2012 Nov 13.
25. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, random-ized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
26. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
27. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week random-ized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1016-27. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7.
28. Collins CE, Dall'era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118. eCollection 2016.
29. Cortes J, Andreu JL, Calvo J, et al. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) in Spain: health resource utilization and labour absenteeism. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A534. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1703. Epub 2014 Oct 26.
30. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, et al. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in germany: results from the OBSERVE Germany study. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):271-90. doi: 10.1007/s40744-016-0047-x. Epub 2016 Nov 1.
31. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):865-73. doi: 10.1007/s00296-017-3682-9. Epub 2017 Mar 9.
32. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15.
33. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15; 61(9):1143-51. doi: 10.1002/art.24698.
34. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисть®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(1):31-7.
- [Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlista®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):31-7. (In Russ.)].
35. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018 Jan;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004. Epub 2017 Sep 19.
36. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan; 73(1):121-31. doi: 10.1002/art.41466. Epub 2020 Dec 1.
37. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3364-73. doi:10.1002/art.34564
38. Doria A, Bass D, Schwarting A, et al. A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(9):1489-98. doi:10.1177/0961203318777634
39. Andreoli L, Reggia R, Pea L, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2015;16(10):651-3.
40. Sheikh S, Scheinberg M, Cheng-Chung Wei J, et al. LB0012 Headline results for a phase 4, 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess adverse events of special interest (AESI) in adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) receiving belimumab. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:266.
41. Fredericks CA, Kvam KA, Bear J, et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a lupus patient treated with belimumab. *Lupus*. 2014;23(7):711-3. doi:10.1177/0961203314524292
42. Leblanc-Trudeau C, Masetto A, Bocti C. Progressive multifocal encephalopathy associated with belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2015; 42(3):551-2. doi:10.3899/jrheum.140577
43. Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from

- the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(8):1003-11. doi:10.1080/14740338.2016.1198775
44. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jun 25;14:2503-13. doi: 10.2147/DDDT.S216193. eCollection 2020.
45. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013 Jan;22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781.
46. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with Systemic Lupus Erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
47. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Aug;72(8):1314-24. doi: 10.1002/art.41253. Epub 2020 Jun 12.
48. Collins CE, Cortes-Hernandez J, Garcia MA, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus: pooled analysis of multi-country data from the OBSERVE studies. *Rheumatol Ther.* 2020 Dec;7(4):949-65. doi: 10.1007/s40744-020-00243-2. Epub 2020 Nov 18.
49. Hanly JG, O'Keefe AG, Su, L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311. Epub 2015 Sep 5.
50. Davidson JE, Fu Q, Ji B, et al. Renal remission status and longterm renal survival in patients with lupus nephritis: a retrospective cohort analysis. *J Rheumatol.* 2018 May; 45(5):671-7. doi: 10.3899/jrheum.161554. Epub 2018 Mar 1.
51. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
52. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3248-54. doi: 10.1093/ndt/gfs073. Epub 2012 Apr 20.
53. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
54. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun; 79(6):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2021/18.07.2021/21.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № 0514-2019-0013 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (AAAA-A19-119021190145-2).

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 №0514-2019-0013 «Multimodal approaches to the choice of innovative therapy for systemic connective tissue diseases»(AAAA-A19-119021190145-2).

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.

Козловская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

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

## Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме

Чельдиева Ф.А.<sup>1,2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

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

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

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

В обзоре приведена краткая характеристика клинических и серологических маркеров антифосфолипидного синдрома (АФС), факторов риска развития и рецидивирования тромбозов при АФС. Представлено полное описание шкалы оценки активности АФС – GAPSS и ее упрощенной (скорректированной) версии – adjusted GAPSS (aGAPSS), а также индекса повреждения для АФС – DIAPS. Эти шкалы позволяют определить активность АФС и отражают диапазон кумулятивного и/или необратимого ущерба заболевания.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; шкала глобальной оценки активности антифосфолипидного синдрома (GAPSS); индекс повреждения антифосфолипидного синдрома (DIAPS).

**Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк; [reshetnyak@yahoo.com](mailto:reshetnyak@yahoo.com)

**Для ссылки:** Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ.

Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология. 2021;15(4):101–106.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-101-106

### Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome

Cheldieva F.A.<sup>1,2</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, BARRIKADNAYA ST., BUILD. 1, MOSCOW 125993, RUSSIA

The review provides a brief description of the clinical and serological markers of antiphospholipid syndrome (APS), risk factors for the development and recurrence of thrombosis in APS. A complete description of the GAPSS and its simplified (corrected) version, adjusted GAPSS (aGAPSS), as well as the DIAPS, is presented. These scales allow one to determine the activity of APS and reflect the range of cumulative and/or irreversible damage due to the disease.

**Key words:** antiphospholipid syndrome; Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS); antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS).

**Contact:** Tatiana Magomedalievna Reshetnyak; [reshetnyak@yahoo.com](mailto:reshetnyak@yahoo.com)

**For reference:** Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):101–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-101-106

Активность заболевания – показатель, отражающий совокупность объективных и субъективных методов оценки состояния пациента. Ее определение важно для проведения эффективной терапии. Для характеристики активности заболевания разработаны индексы, которые основаны на количественной оценке различных комбинаций клинических и лабораторных признаков болезни. Кроме оценки активности заболевания, важно предвидеть его исходы и определить долгосрочный прогноз для пациентов. С этой целью были предложены индексы повреждения.

Несмотря на широкое использование разнообразных инструментов оценки при различных патологиях, остаются заболевания, которые нуждаются в валидации тех или иных оценочных индексов. Одним из таких заболеваний является антифосфолипидный синдром (АФС).

АФС – приобретенное тромбофилическое состояние, основными клиническими проявлениями которого являют-

ся тромбозы сосудов любой локализации и калибра и акушерская патология (чаще – рецидивирующий синдром потери плода) [1]. К серологическими маркерами АФС относятся антифосфолипидные антитела (аФЛ): антитела к кардиолипину (аКЛ) IgG и/или IgM, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (а $\beta_2$ ГП1) IgG и/или IgM, уровень которых превышает средние показатели, и волчаночный антикоагулянт (ВА), выявляемые 2 раза с интервалом не менее 12 нед [2].

Тромбозы и акушерская патология являются критерияльными клиническими признаками заболевания. Однако существуют экстракритериальные проявления, диагностическая ценность которых в настоящее время является предметом дискуссий [3–6]. В то же время наличие позитивных аФЛ в сочетании с такими клиническими проявлениями, как сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), кожные язвы, тромбоцитопения, микроангиоэнцефалопатия, нефропатия (при исключении других заболеваний), патология клапанного

аппарата сердца (неинфекционный эндокардит Либмана–Сакса), позволяют установить диагноз вероятного АФС. Экстракритериальными серологическими маркерами АФС являются: антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт), антитела к домену I β<sub>2</sub>ГП1, аФЛ IgA, антитела к аннексину и др. [5].

Долгосрочный прогноз для пациентов с АФС в значительной степени зависит от риска возникновения рецидивирующих тромбозов и наличия экстракритериальных проявлений [5, 7, 8]. При АФС возможен тромбоз сосудов любого калибра и локализации. К венозным тромбозам относятся: тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз синусов головного мозга, тромбоз вен сетчатки, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), ведущая к формированию легочной артериальной гипертензии; синдром Бадда–Киари (как проявление тромбоза печеночных вен) [9–11]. Разнообразны клинические признаки артериальных тромбозов: мигреноподобная сосудистая головная боль с аурой, инсульт, транзиторная ишемическая атака, миокардит, инфаркт миокарда, эндокардит Либмана–Сакса, артериальный тромбоз верхних и нижних конечностей, ишемические язвы ног, гангрена пальцев, аваскулярный некроз кости (асептический некроз), синдром потери плода в связи с ишемией плаценты (тромбоз фетоплацентарного кровотока, ведущий к фетоплацентарной недостаточности), потеря зрения в связи с окклюзией артерий сетчатки, стеноз почечной артерии, инфаркты селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и других органов брюшной полости [2, 12–18]. Почечная недостаточность в рамках аФЛ-ассоциированной нефропатии и когнитивные нарушения, связанные с повреждением ЦНС, наблюдаются у относительно высокого процента пациентов с АФС [9, 16, 19].

Поражение многих органов в результате тромбоза позволяет рассматривать АФС как общемедицинскую проблему и правомерно использовать название «системный АФС» по аналогии с системной красной волчанкой (СКВ) I.

Для АФС характерны высокая заболеваемость и смертность [20–22]. По мнению E.P. Grika и соавт. [23], по мере

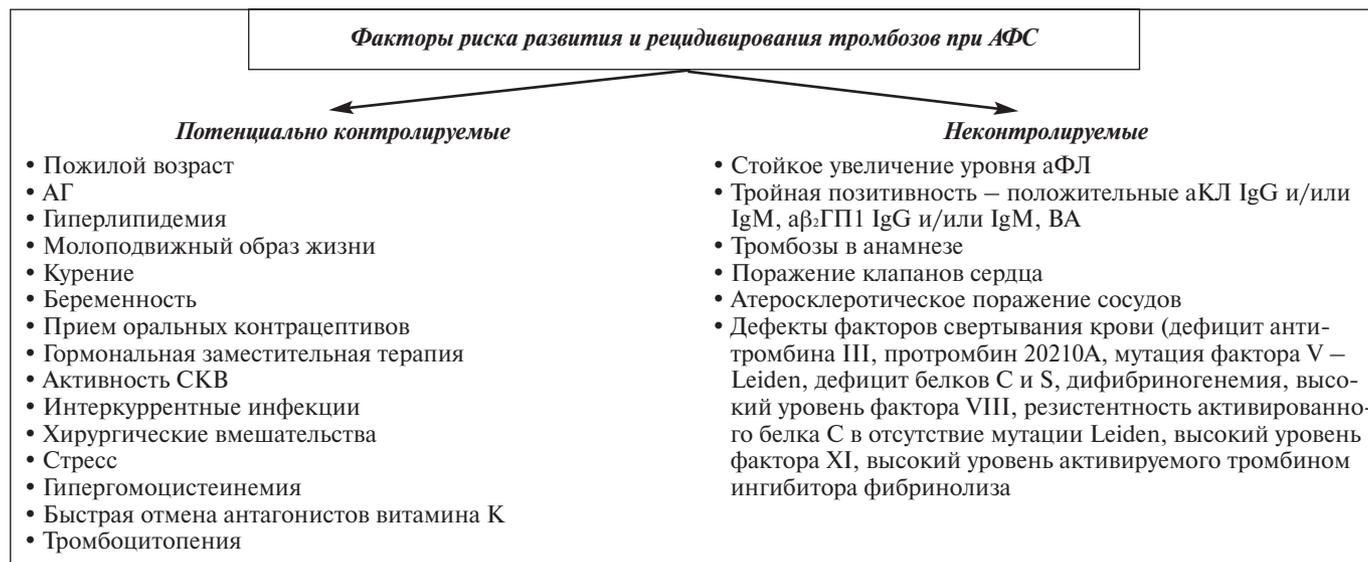
прогрессирования болезни распространенность начальных клинических признаков усугублялась, несмотря на терапию. Отмечено, что за время наблюдения (в среднем 7,5 года) частота эпилептических приступов увеличилась с 1,5 до 14%. У пациенток только с акушерской патологией имелась высокая вероятность рецидива синдрома потери плода, развития венозного или артериального тромбоза. Авторы также установили, что наличие только аутоиммунной гемолитической анемии в дебюте или в процессе наблюдения было связано с неблагоприятным исходом. Подобная закономерность подтверждена и в более ранних исследованиях [24–26].

В ряде работ показано, что тромботические проявления АФС являются основными предикторами необратимого повреждения органов и смерти у пациентов с СКВ [27].

Таким образом, необходимы инструменты, позволяющие измерять активность АФС и накопленное повреждение систем органов с течением времени. Учитывая многогранные клинические проявления АФС, индексы активности и повреждения должны полностью отражать диапазон кумулятивного и/или необратимого повреждения органов в результате как заболевания, так и сопутствующей патологии или нежелательных явлений терапии. Первоначально для оценки повреждения органов при АФС использовалась шкала Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI). Однако в SDI отсутствуют ключевые особенности АФС, что не позволяет достоверно оценить повреждение органов [28, 29]. По мнению P.G. Vlachoyiannopoulos [30], SDI нельзя признать оптимальным для оценки повреждения органов при АФС, поскольку он не регистрирует все связанные с аФЛ проявления заболевания, а также не определяет надлежащим образом повреждение, связанное с венозными тромбозами.

Помимо оценки активности заболевания и индекса повреждения, при АФС необходимо учитывать факторы риска развития и рецидивирования тромбозов (см. рисунок).

В 2013 г. S. Sciascia и соавт. [32] разработали шкалу оценки активности АФС, в которой объединены профиль



*Факторы риска развития и рецидивирования тромбозов при АФС ([31] в модификации)  
Risk factors for the development and recurrence of thrombosis in APS (modified from [31])*

Таблица 1. GAPSS  
Table 1. GAPSS

Признак	Балл
Положительный результат теста на аКЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на аβ:ГП1 IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Положительный результат теста на аФс/Пт IgG или IgM	3
Гиперлипидемия	3
АГ	1

аФЛ (аКЛ, аβ:ГП1, ВА, аФс/Пт) и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (гиперлипидемия и артериальная гипертензия, АГ). Global APS Score (GAPSS) и ее упрощенная (скорректированная) версия – adjusted GAPSS (aGAPSS) – позволяют оценить риск развития клинических проявлений у больных АФС с учетом экстракритериальных параметров заболевания, в частности аФс/Пт. В исследовании M. Radin и соавт. [5] подчеркивается клиническое значение признаков, не относящихся к критериальным, при оценке риска АФС с использованием aGAPSS. В когорте из 89 пациентов в 49% случаев наблюдалось как минимум одно экстракритериальное проявление АФС. Необходимость оценки с помощью GAPSS впоследствии была проспективно подтверждена в отдельной когорте пациентов с СКВ [33] и в группе пациентов с первичным АФС [34]. Другие исследователи указали на необходимость применения GAPSS у пациентов с АФС в качестве потенциального количественного инструмента, оценивающего риск рецидива клинических проявлений АФС [35–37].

При разработке GAPSS в критерии оценки входили курение, заместительная гормональная терапия, сахарный диа-

Таблица 2. aGAPSS  
Table 2. aGAPSS

Признак	Балл
Положительный результат теста на аКЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на аβ:ГП1 IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Гиперлипидемия	3
АГ	1

бет, антинуклеарный фактор, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, антитела к Sm-антигену, к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида – U-1-PHK (антитела к RNP), к двуспиральной ДНК (дсДНК), к протромбину, фосфатидилэтанолламину и белку S, терапия низкими дозами аспирина и гидроксихлорохином, антикоагулянтная терапия [32]. Показатель GAPSS рассчитывается для каждого пациента путем сложения баллов, соответствующих различным факторам риска (табл. 1) [3]. При GAPSS ≥10 риск тромбоза считается высоким.

Однако не во всех лабораториях есть возможность определения аФс/Пт, в связи с чем была разработана упрощенная версия GAPSS – aGAPSS (табл. 2). Как и при расчете показателя GAPSS, риск тромбоза считается высоким при сумме баллов aGAPSS ≥10.

Помимо оценки риска тромбоза с помощью GAPSS, в 2015 г. был разработан индекс повреждения для АФС – damage index APS (DIAPS) [38]. Достоверность DIAPS сравнивалась с таковой опросника EuroQoL, состоящего из пяти вопросов, характеризующих субъективные ощущения физического и психического здоровья. Анкета EuroQoL используется

Таблица 3. DIAPS (12) в модификации  
Table 3. DIAPS (modified from [12])

Признак	Характеристика
<i>Периферические сосудистые проявления</i>	
1. Тромбоз глубоких вен	Тромбоз глубоких вен, подтвержденный данными УЗДГ
2. Перемежающаяся хромота	Судороги, боль и слабость в ногах, возникающие при ходьбе и проходящие после отдыха, связанные с сосудистой недостаточностью
3. Потеря ткани (малая)	Иссечение ткани в результате язв, эрозий
4. Потеря ткани (большая)	Ампутация органа (например, конечности или другого органа)
5. Хроническая венозная недостаточность	Морфологические или функциональные изменения сосудов, классифицируемые в соответствии с CEAP – международной классификацией хронических заболеваний вен
<i>Легочные проявления</i>	
6. Инфаркт легкого	Интенсивная однородная тень клиновидной формы с четкими контурами, обращенная вершиной к корню легкого, подтвержденная методами визуализации (рентгенографией или КТ)
7. Легочная артериальная гипертензия	Давление в легочной артерии >25 мм рт. ст. в покое или >30 мм рт. ст. при физической активности. Степени: легкая – 30–49 мм рт. ст., умеренная – 50–69 мм рт. ст., тяжелая – >70 мм рт. ст.
8. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия	Обструктивное поражение в долевых, сегментарных или основных ветвях легочной артерии, вызванное хронической тромбоэмболией
9. Дыхательная недостаточность	Патология, обусловленная множественными инфарктами легких

## О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Признак	Характеристика
<i>Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
10. Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	Подтвержденное данными медицинской документации
11. Инфаркт миокарда	Подтвержденный ЭКГ или ЭхоКГ
12. Кардиомиопатия	При отсутствии патологии коронарных артерий, АГ и поражения клапанного аппарата с подтверждением данными ЭхоКГ и осмотром кардиолога
13. АФС-ассоциированная патология клапанного аппарата (бессимптомная, симптоматическая)	Поражение клапана по данным ЭхоКГ: регургитация и/или стеноз митрального и/или аортального клапана II степени без гемодинамических нарушений
14. АФС-ассоциированная патология клапанного аппарата, требующая замены клапана	Прогрессирующее, симптоматическое, умеренное или тяжелое поражение клапана (III–IV функциональный класс по NYHA3)
<i>Нейропсихические проявления</i>	
15. Когнитивные нарушения	Дефицит памяти, трудности с расчетами, плохая концентрация внимания, трудности в разговорной или письменной речи, снижение уровня работоспособности, документированные при клиническом обследовании или формальном нейрокогнитивном тестировании
16. Эпилепсия	Тонические и клонические судороги и определенные поведенческие расстройства с подтверждением данными ЭЭГ
17. Ишемический инсульт с гемипарезом	Цереброваскулярное тромботическое событие, приводящее к парезу
18. Ишемический инсульт с гемиплегией	Цереброваскулярное тромботическое событие, обуславливающее гемиплегию или афазию
19. Мультифакторная деменция	Когнитивные нарушения вследствие тромбоза сосудов мозга, подтвержденные данными МРТ/КТ
20. Поражение черепно-мозговых нервов	Повреждение черепно-мозгового нерва, приводящее к двигательной или сенсорной дисфункции
21. Внезапная нейросенсорная тугоухость	Острая необъяснимая потеря слуха (менее чем за 72 ч), чаще односторонняя, подтвержденная аудиограммой
22. Поперечный миелит	Слабость или потеря чувствительности нижних конечностей с утратой контроля над функцией сфинктера прямой кишки и мочевого пузыря
23. Оптическая неврит	Острая потеря зрения в результате воспаления или ишемии, подтвержденная МРТ головного мозга и орбит
24. Периферическая невропатия	Повреждение периферического нерва, приводящее к его двигательной или сенсорной дисфункции, подтвержденное данными ЭНМГ и осмотром невролога
25. Нескоординированные (хаотичные) движения: а) дистония б) хорей в) паркинсонизм	Нарушение движения, характеризующееся непроизвольным постоянным сокращением мышц, приводящим к хаотичным повторяющимся движениям Нарушение движения в виде непроизвольных кратких случайных и нерегулярных движений конечностей и лица, сопровождающихся эмоциональной неустойчивостью Брадикакинезия, тремор, ригидность без хорошего ответа на дофаминергическую терапию
<i>Офтальмологические проявления</i>	
26. Окклюзия сетчатки	Окклюзия, вызванная артериальным или венозным тромбозом, обуславливающая потерю остроты зрения
27. Слепота	Полная потеря зрения, связанная с любым из перечисленных выше глазных проявлений
<i>Почечные проявления</i>	
28. Хроническая почечная недостаточность	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , независимо от диализа или трансплантации
29. Протеинурия	>3,5 г/сут
30. Тромботическая микроангиопатия	По данным биопсии почки

Признак	Характеристика
<i>Проявления со стороны опорно-двигательного аппарата</i>	
31. Асептический некроз	Патологический процесс, характеризующийся нарушением кровотока в костной ткани, приводящий к гибели клеток костного мозга, подтвержденный методами визуализации (МРТ или рентгенография)
<i>Кожные проявления</i>	
32. Хронические кожные язвы	Изъязвление кожи, вызванное тромботической микроангиопатией
<i>Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
33. Мезентериальный тромбоз	Тромбоз брыжеечных сосудов, приводящий к ишемии и некрозу любого сегмента кишечника, селезенки, печени или желчного пузыря
34. Синдром Багда–Киари	Тромбоз на уровне печеночных вен либо в нижней полой вене
35. Цирроз печени	Хроническое заболевание печени, характеризующееся прогрессирующим фиброзом, ведущим к печеночной недостаточности из-за тромботической обструкции внутрипеченочных сосудов
<i>Эндокринные проявления</i>	
36. Надпочечниковая недостаточность	Тромбоз или геморрагический инфаркт надпочечников с последующей надпочечниковой недостаточностью
37. Гипопитуитаризм	Гипофизарная недостаточность, обусловленная тромбозом/ишемией
38. Бесплодие	Неспособность зачать ребенка в течение года регулярной половой жизни (половые контакты не реже 2 раз в неделю) без использования средств и методов контрацепции женщинами до 35 лет и женщинами старше 35 лет в течение 6 мес

**Примечание.** УЗДГ – ультразвуковая доплерография; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭЭГ – электроэнцефалография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭНМГ – электронейромиография; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

для оценки состояния здоровья пациента, предоставления доказательств эффективности затрат и изучения популяционного здоровья. По мнению U. Lopes и соавт. [39], DIAPS является оптимальной для измерения степени тяжести заболевания при АФС. DIAPS включает 38 параметров АФС, затрагивающих все системы органов (табл. 3). Однако в DIAPS не отражены такие экстракритериальные проявления, как сетчатое ливедо, диффузное легочное кровотече-

ние и признаки АФС, подобные рассеянному склерозу. Каждый параметр АФС в DIAPS оценивают следующим образом: 0 – отсутствие, 1 – наличие без осложнений, 2 – наличие с осложнениями.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что GAPSS и DIAPS могут быть полезными инструментами оценки как тяжести состояния, так и рецидива клинических проявлений у больных АФС.

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

- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71. Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52(1):56–71. (In Russ.).
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: «extra-criteria» manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Sep;13(9):548–60. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124. Epub 2017 Aug 3.
- Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS, et al. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):458–66. doi: 10.1097/BOR.0000000000000410.
- Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Aug; 48(1):117–20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006. Epub 2018 Jan 5.
- Rosa RF, Ugolini-Lopes MR, Zeinad-Valim AK, et al. Difficult clinical situations in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Apr;17(4):29. doi: 10.1007/s11926-015-0502-7.
- Alarcon-Segovia D, Pe'rez-Ruiz A, Villa AR. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2000 Sep;15(2):157–61. doi: 10.1006/jaut.2000.0402.
- Amigo MC. Prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001 Aug; 27(3):661–9. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70227-1.
- Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, et al. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: Association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20): 2278–84. doi: 10.1001/archinte.166.20.2278.
- Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2006 May;5(5):344–8. doi: 10.1016/j.autrev.2006.02.002. Epub 2006 Mar 3.
- Archimandritis A, Christopoulou V, Tsirantonaki M, et al. Budd-Chiari syndrome in the context of antiphospholipid syndrome: Diagnostic and therapeutic implications. *Lupus*. 1995 Aug;4(4):329–31. doi: 10.1177/096120339500400420.
- Lampropoulos CE, Hughes GR. The antiphospholipid (Hughes') syndrome: Changing the face of neurology. *Eur J Intern Med*. 2004 Jun;15(3): 147–50. doi: 10.1016/j.ejim.2004.01.017.
- Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: Risk assessments and evidence-based medicine.

- Int J Clin Pract.* 2007 Sep;61(9):1561-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01478.x. Epub 2007 Jun 26.
14. Soltesz P, Szekanez Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2007 Jun;6(6):379-86. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.003. Epub 2007 Jan 31.
15. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: A prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):732-6. doi: 10.1002/art.10835.
16. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, Moutsopoulos HM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:60-2. doi: 10.1093/ndt/16.suppl\_6.60.
17. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Nov;46(11):1641-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem158. Epub 2007 Jul 17.
18. Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid antibody syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Oct;25(2):109-16. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80024-7.
19. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2569-79. doi: 10.1002/art.20433.
20. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187.
21. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1428-32. doi: 10.1136/ard.2008.093179. Epub 2008 Sep 18.
22. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2568-76. doi: 10.1002/art.22018.
23. Grika EP, Ziakas PD, Zintaras E, et al. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012 Mar;39(3):516-23. doi: 10.3899/jrheum.110800.
24. Rottem M, Krause I, Fraser A, et al. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006;15(7):473-7. doi: 10.1191/0961203306lu23360a.
25. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM.* 2000 Aug;93(8):523-30. doi: 10.1093/qjmed/93.8.523.
26. Karasawa N, Taniguchi Y, Hidaka T, et al. Antiphospholipid syndrome with autoimmune hemolytic anemia which mimics thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki.* 2010 Apr;51(4):275-80.
27. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):77-82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77.
28. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: A practical guide to their development and use. 2nd Edition. New York: Oxford University Press Inc; 2003. P. 144-54.
29. Feinstein AR. Clinimetrics. London: Yale University Press; 1987. P. 94-201.
30. Vlachoyiannopoulos PG, Dr. Vlachoyiannopoulos replies. *J Rheumatol.* 2013 Jan;40 (1):90. doi:10.3899/jrheum.120976.
31. Насонов ЕЛ. Профилактика и лечение антифосфолипидного синдрома: современные рекомендации и перспективы. Русский медицинский журнал. 2004;(6):377-85. [Nasonov EL. Prevention and treatment of antiphospholipid syndrome: current recommendations and prospects. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;(6):377-85. (In Russ)].
32. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1397-403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388. Epub 2013 Jan 12.
33. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Dec;66 (12):1915-20. doi: 10.1002/acr.22388.
34. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan;54(1):134-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu307. Epub 2014 Aug 13.
35. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, et al. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus.* 2015 Jun;24(7):774-5. doi: 10.1177/0961203314561284. Epub 2014 Nov 28.
36. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):504-12. doi: 10.1002/art.33340.
37. Zuo Y, Li C, Karp DR, Li Z. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a large cohort of chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10):2183.
38. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2015 Aug;24(9):927-34. doi: 10.1177/0961203315576858. Epub 2015 Mar 11.
39. Ugolini Lopes M, Aguilá L, Tonon R, et al. SLICC and DIAPS: Potential indices for damage assessment in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). APLA & LACA 2013 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 18-21 September 2013, Rio de Janeiro, Brazil.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.05.2021/23.06.2021/26.06.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках темы «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3).

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

The investigation has been conducted within scientific topic «Development of methods for personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology» (№AAAA-A19-119021190151-3).

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

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

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

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

# Фармакотерапия подагры – современные подходы и перспективы

Лебедев П.А., Гаранин А.А., Новичкова Н.Л.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара  
Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

*В статье рассматриваются современные подходы к терапии подагры, представленные в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях. Если применение уратснижающей терапии при подагре является необходимой и высокоэффективной стратегией, то в случае бессимптомной гиперурикемии преимущества такого подхода неочевидны. Отмечены безопасность и эффективность колхицина, а также его кардиопротективные свойства у коморбидных пациентов, страдающих подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приведены сравнительные данные о безопасности и эффективности основных уратснижающих препаратов – аллопуринола и фебуксостата. Показано, что, согласно последним исследованиям, фебуксостат более эффективно, чем аллопуринол, нормализует уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, не уступает ему по кардиобезопасности и характеризуется более низкой частотой возникновения других нежелательных реакций.*

**Ключевые слова:** подагра; колхицин; фебуксостат; аллопуринол; гиперурикемия; хроническая болезнь почек; факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания.

**Контакты:** Андрей Александрович Гаранин; [sameagle@yandex.ru](mailto:sameagle@yandex.ru)

**Для ссылки:** Лебедев ПА, Гаранин АА, Новичкова НЛ. Фармакотерапия подагры – современные подходы и перспективы. Современная ревматология. 2021;15(4):107–112. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-107-112

## *Pharmacotherapy of gout – modern approaches and prospects*

*Lebedev P.A., Garanin A.A., Novichkova N.L.*

*Samara State Medical University, Samara  
89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia*

*The article discusses modern approaches to the gout treatment, presented in foreign and domestic clinical guidelines. While the use of urate-lowering therapy for gout is a necessary and highly effective strategy, in the case of asymptomatic hyperuricemia, the benefits of this approach are not clear. The safety and efficacy of colchicine, as well as its cardioprotective properties, were noted in comorbid patients suffering from gout and cardiovascular diseases. Comparative data on safety and efficacy of the main urate-lowering drugs, allopurinol and febuxostat, are presented. It has been shown that, according to recent studies, febuxostat is more effective than allopurinol in normalizing serum uric acid levels, is not inferior in its cardio safety and is characterized by a lower incidence of other adverse reactions.*

**Key words:** gout; colchicine; febuxostat; allopurinol; hyperuricemia; chronic kidney disease; risk factors; cardiovascular diseases.

**Contacts:** Andrey Alexandrovich Garanin; [sameagle@yandex.ru](mailto:sameagle@yandex.ru)

**For reference:** Lebedev PA, Garanin AA, Novichkova NL. Pharmacotherapy of gout – modern approaches and prospects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):107–112. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-107-112

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Увеличение продолжительности жизни способствует росту распространенности подагры, являющейся наиболее частой формой артрита. За последние 20 лет регистрируется более чем двукратное повышение заболеваемости подагрой и большее число коморбидных состояний и сердечно-сосудистых факторов риска у таких пациентов, что подчеркивает важность признания подагры тяжелым заболеванием, требующим особого внимания, комплексного и междисциплинарного подхода [2]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, распространенность подагры в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 0,3% [3]. По данным национальной базы данных США

(NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey), в 2007–2008 гг. подагра была диагностирована у 3,9% взрослого населения, что соответствует 8,3 млн человек, при этом ее частота у мужчин (5,9%) была практически в 3 раза выше, чем у женщин (2,0%) [4]. Подагра, как и ряд других мышечно-скелетных заболеваний, отнесена экспертами GDB (Global Burden of Diseases) к одному из главных факторов, оказывающих негативное влияние и на отдельного человека, и на общество в целом. Из 291 состояния, изученного в исследовании GBD 2010 г., подагра заняла 138-е место по влиянию на показатель инвалидизации и 173-е – по глобальному бремени болезни [5].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные подагре и ГУ, лечение этих состояний далеко от оптимального [6]. Так, в Великобритании в 1997 г. в течение первого года после установления диагноза уратснижающую терапию (УСТ) получали всего 27,3% пациентов, при этом в

последующие 16 лет ситуация существенно не изменилась [7]. Основная цель лечения подагры — купирование острого приступа, предупреждение новых обострений и предотвращение развития отложений МУН в органах и тканях [1]. Клинические рекомендации являются необходимым инструментом для совершенствования медицинской помощи, оказываемой больным подагрой как ревматологами, так и врачами других специальностей: терапевтами, кардиологами, эндокринологами [8].

#### ГУ и подагра с позиций метаболического континуума

Основопологающие принципы ведения пациентов с подагрой подробно изложены в рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [9], одним из базовых принципов которых является согласованное принятие решений врачом и пациентом в отношении соблюдения диеты, отказа от алкоголя, снижения массы тела, а также приема противовоспалительных препаратов и УСТ.

Доказанная взаимосвязь подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП) обосновывает необходимость своевременного выявления дислипидемии, гликемии, ожирения, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) с целью предупреждения сердечно-сосудистых катастроф. Бессимптомная ГУ широко распространена в популяции (18–21%) [5] и связана с такими факторами риска, как АГ, гипергликемия, избыточная масса тела и ожирение, гипертриглицеридемия, дислипидемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, жировая болезнь печени, большинство из которых известны как компоненты метаболического синдрома [10].

В Японии было проведено крупномасштабное когортное исследование, основанное на анализе общенациональной базы данных, включавшей 500 511 взрослых в возрасте 40–74 лет. Было показано, что значительное увеличение риска кумулятивной и сердечно-сосудистой смертности наблюдается при уровне МК в сыворотке крови  $\geq 7$  мг/дл у мужчин и  $\geq 5$  мг/дл у женщин [11]. В то же время, как указали авторы, наблюдательный дизайн исследования не позволяет использовать полученные результаты для доказательства того, что ГУ является прямой причиной смертности. Для поиска взаимосвязи ГУ со смертностью были предприняты генетические исследования. В метаанализе, объединившем 110 340 лиц европейского происхождения из базы данных GWAS (Genom-Wide Association Scale), с помощью метода менделевской рандомизации было изучено влияние 28 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с ГУ, на частоту широкого спектра заболеваний. В результате связи между генетически детерминированной ГУ и частотой ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и другой невроаскулярной патологией не обнаружено [12].

В первом систематическом анализе качества клинических рекомендаций и консенсусов по диагностике и лечению подагры [6] рассмотрено 24 документа, изданных с 2003 по 2017 г., и только в 14 их них обсуждалась бессимптомная ГУ. Больше всего разногласий возникло по вопросу назначения УСТ при бессимптомной ГУ. В 5 документах эксперты высказывались против ее применения, независимо от исходного уровня МК, тогда как в 6, наоборот, реко-

мендовали при наличии коморбидности или очень высокого уровня МК в сыворотке крови с целью уменьшения частоты подагры и ССЗ. Необходимо отметить, что пороговые значения МК не были четко определены и варьировались от 480 до 780 мкмоль/л, а прямых доказательств целесообразности назначения УСТ при бессимптомной ГУ ни в одном документе не представлено.

В отечественном консенсусе 2019 г. [13] по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском было подчеркнуто, что имеющиеся данные позволяют считать целевым для этой категории больных уровень МК в сыворотке крови  $< 5$  мг/дл. При уровне МК, превышающем целевой, рекомендовано начинать лечение аллопурином в стартовой дозе 100 мг/сут с последующей ее титрацией до 300–600 мг/сут до нормализации концентрации МК, а у больных с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, сахарным диабетом (СД) и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол и урикозурик). Снижение уровня МК в сыворотке крови на фоне применения УСТ приводит к уменьшению частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и улучшению контроля артериального давления, в связи с чем назначение аллопуринола допустимо при лечении пациентов с АГ с бессимптомной ГУ, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске, а также пациентов с застойной ХСН. Вопрос об использовании УСТ при бессимптомной ГУ остается спорным и требует дальнейшего обсуждения. Аргументами против лечения бессимптомной ГУ являются увеличение нагрузки на амбулаторную сеть и нарастание тяжелых осложнений терапии, профиль которых обсуждается ниже.

По данным канадских исследователей [14], проанализировавших частоту госпитализаций с 1997 по 2015 г. по поводу тяжелых кожных реакций (КР), связанных с приемом аллопуринола, назначенного по разным показаниям, общий риск госпитализации составил 1:1196. Все случаи развития нежелательных КР пришлось на первые 3 мес терапии. В 12% наблюдений госпитализация закончилась летальным исходом. Риск тяжелых КР был значимо выше (относительный риск, ОР=1,55) у пациентов с ССЗ. Другими факторами риска были: женский пол (ОР=2,45), возраст 60–70 лет (ОР=2,24) и старше (ОР=5,04), ХБП (ОР=1,88), первоначальная доза аллопуринола  $> 100$  мг/сут (ОР=2,78). Риск значительно возрастал при сочетании ССЗ с ХБП и стартовой дозой аллопуринола  $> 100$  мг/сут (ОР=11,13).

Влияние ГУ на риск развития подагры было установлено в 15-летнем проспективном исследовании, включавшем 18 889 пациентов, которые исходно не имели признаков подагры. Совокупная частота клинически очевидной подагры при уровне МК в сыворотке крови  $< 6$  мг/дл составила 1,1%, 8–8,9 мг/дл — 16,3% и  $\geq 10$  мг/дл — 49%. Таким образом, было продемонстрировано, что ГУ является сильным нелогичным предиктором подагры. Тем не менее ее развитие даже при очень высокой концентрации МК ( $\geq 10$  мг/дл) не является неизбежным, что рассматривают как значимое доказательство вклада дополнительных и мало изученных факторов. Авторы пришли к заключению, что с учетом риска осложнений современной специфической УСТ ее применение оправданно только при клинических проявлениях подагры, т. е. при артрите и тофусах [15]. Сходная позиция отражена в рекомендациях ACR (American College of

Rheumatology) 2020 г., в которых также не поддерживается назначение УСТ пациентам с бессимптомной ГУ.

Важным вопросом является прогнозируемая низкая приверженность УСТ бессимптомных пациентов. По данным С.Ф. Куо и соавт. [16], в Великобритании из 49 395 пациентов, получавших УСТ по поводу подагры, полностью рекомендации врача выполняли 40%, частично – 43% и вообще их не придерживались 17%.

Интересны результаты исследования, основанного на изучении 24 768 случаев подагры у взрослых 20–79 лет, показавшие антигиперуремический эффект антигипертензивных препаратов [17]: лечение блокаторами кальциевых каналов было независимым фактором уменьшения риска развития подагры (ОР=0,82), как и использование лозартана (ОР=0,81). Увеличивал риск подагры прием диуретиков (ОР=2,36; 1,29), сартанов (ОР=1,24), кроме лозартана, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ОР=1,24). Ограничение применения диуретиков при подагре является общепринятой рекомендацией, но при этом ни один из приведенных выше классов гипотензивных препаратов не имеет доказанных преимуществ перед тиазидами в профилактике сердечно-сосудистых событий и смертности, инсульта и ХСН [18]. Однако эти данные получены при изучении популяции пациентов с АГ без учета заболеваемости подагрой.

#### Принципы ведения пациентов с острым подагрическим артритом

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикоиды (ГК) могут выступать в качестве терапии «первой линии» при лечении острого приступа подагры, что согласуется с рекомендациями ACR (2020) [1, 19].

По эффективности профилактики рецидивов, снижению их количества и уменьшению степени тяжести острых приступов подагры колхицин сопоставим с НПВП и превосходит низкие дозы пероральных ГК [20]. В соответствии с новыми рекомендациями ACR (2020) [19] при атаке подагры, а также ее рецидивах, возникающих несмотря на поведение УСТ, предпочтительно назначение колхицина в низких дозах (до 1,5 мг/сут) в течение 3–6 мес. Y.J. Oh и K.W. Moon [21] показали, что длительный комбинированный прием колхицина и фебуксостата не увеличивает гепатотоксичности и по безопасности не уступает монотерапии фебуксостатом. Колхицин – фактически единственный растительный препарат, использующийся на протяжении столетий для лечения подагры. Интерес, проявленный к нему в последние годы, обусловлен широким спектром воздействий этого препарата, направленных как на блокаду клеточного воспалительного ответа, стимулированного МУН, так и на активацию противовоспалительных медиаторов. После перорального приема колхицин селективно накапливается в нейтрофилах, создавая внутриклеточную концентрацию, в десятки раз превышающую плазменную, что приводит к нарушению полимеризации микроканалцев клеток с последующей их дезинтеграцией и блокадой каскада воспалительных реакций [22].

Колхицин, по-видимому, обладает плеiotропными эффектами, которые реализуются у пациентов с ИБС без признаков подагры. В трехлетнем проспективном рандомизи-

рованном слепом клиническом исследовании [23], включавшем 532 больных со стабильной ИБС, которые получали аспирин и/или клопидогрел (93%), статины (95%) с/без колхицина (0,5 мг/сут), была продемонстрирована эффективность комбинированной терапии с использованием колхицина в отношении профилактики острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта у пациентов со стабильной ИБС. В крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) COLCOT участвовали 4745 больных, перенесших за 30 дней до включения в эту программу острый инфаркт миокарда [24], из которых 2366 принимали колхицин 0,5 мг/сут. В среднем за 22,6 мес наблюдения в группе колхицина отмечено значимое снижение частоты событий (ОР=0,77; p=0,02), относящихся к первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность, эпизоды остановки сердца, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии), по сравнению с группой плацебо: 5,5 и 7,1% соответственно [25].

Из-за высокой стоимости и ограниченного клинического опыта ингибиторы интерлейкина 1 рассматриваются в качестве терапии «четвертой линии» при острых приступах подагры в случае неэффективности, недостаточной эффективности или наличия противопоказаний к применению противовоспалительной терапии [26].

#### УСТ при подагре: сравнение эффективности и безопасности аллопуринола и фебуксостата

В соответствии с рекомендациями ACR (2020) показанием для УСТ являются: установленный диагноз подагры, наличие  $\geq 1$  подкожного тофуса, или рентгенологических признаков данного заболевания, или  $\geq 2$  его обострений в год [19]. Данные положения поддержаны в ФКР [1, 27]. Все прежние клинические рекомендации (2003–2017) придерживались отсроченной тактики инициации УСТ, что связано с хорошо известным ее провоцирующим влиянием на активность артрита. В отличие от предыдущих версий, в новых рекомендациях ACR (2020) преимущество отдается незамедлительному назначению УСТ в момент подагрической атаки (при условии, что решение о ее начале совпадает с этим событием) с обязательной сопутствующей противовоспалительной терапией. Десятки лет аллопуринол оставался единственным представителем группы ингибиторов ксантиноксидазы, применяющимся для лечения подагры. В 2009 г. в США и в 2016 г. в Российской Федерации был зарегистрирован еще один препарат данной группы – фебуксостат [27]. Препарат назначают 1 раз в сутки, что связано с его высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения [28]. Согласно рекомендациям ACR (2020), аллопуринолу безоговорочно отдается предпочтение перед другими уратснижающими препаратами для лечения подагры, в том числе у пациентов с ХБП  $\geq$  III стадии. Это положение нашло отражение в большинстве клинических рекомендаций, вышедших с 2003 по 2017 гг., а также в исследовании Q. Li и соавт. [6].

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о преимуществах фебуксостата в достижении целевого уровня МК в сыворотке крови [1]. Исследование FOCUS продемонстрировало последовательное стабильное снижение сывороточного уровня МК на фоне применения фебуксостата: на 1-м году лечения целевого уровня

МК достигли 78% пациентов, на 2-м – 76%, на 3-м и 4-м – 84 и 90% соответственно, помимо этого, в течение первых 2 лет снизилась потребность в противовоспалительной терапии и частота обострений. Через 4 года у 76,9% больных, исходно имевших тофусы, зафиксировано их полное рассасывание [29].

Эффективность и безопасность уратснижающих препаратов продолжают изучаться. В 2018 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования CARES с участием пациентов с подагрой и ССЗ. Всего было рандомизировано 6190 пациентов, получавших фебуксостат или аллопуринол в среднем в течение 32 мес. В результате не выявлено значимых различий между фебуксостатом и аллопуринолом по частоте развития на фоне лечения несмертельного инфаркта и инсульта, нестабильной стенокардии с потребностью в реваскуляризации. Однако в группе фебуксостата частота сердечно-сосудистой смерти и кумулятивной летальности была выше, чем в группе аллопуринола [30]. Впоследствии эти данные были подвергнуты критике [31], в первую очередь из-за неоднородности групп: в группе фебуксостата было больше пациентов с СД, ожирением, АГ и старше 65 лет. К существенному недостатку была отнесена и частота отказа от приема препаратов, которая составила 57%. Несмотря на это, в феврале 2019 г. FDA (Food and Drug Administration), используя данные исследования CARES, выпустило официальное заявление о том, что фебуксостат должен рассматриваться как препарат «второй линии» у больных, которые не отвечают на максимальные дозы аллопуринола или его не переносят [32]. Тем не менее в последние годы накоплен успешный клинический опыт использования фебуксостата у пациентов с широким спектром сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Так, по данным 5-летнего наблюдения в условиях клинической практики, при сравнительном анализе влияния аллопуринола и фебуксостата на сердечно-сосудистую смертность у 255 пожилых пациентов с ХСН легкой и средней степени тяжести кумулятивная выживаемость без сердечно-сосудистых событий в группе фебуксостата составила 0,96, а в группе аллопуринола – 0,89. Различия между группами, скорректированные с учетом основных факторов риска ССЗ, были статистически значимыми ( $p=0,04$ ), это свидетельствует о том, что фебуксостат может благоприятно влиять на сердечно-сосудистую смертность у пожилых пациентов с умеренной степенью ХСН [33].

Точку в дискуссии о сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата поставили данные многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования FAST, в котором была оценена сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата по сравнению с таковой аллопуринола. С декабря 2011 г. по январь 2018 г. в исследование было включено 6128 пациентов с подагрой (средний возраст – 71 год, из них 85,3% – мужчины, 14,7% – женщины; 33,4% с предшествующими ССЗ), которые были случайным образом распределены в группу аллопуринола ( $n=3065$ ) или фебуксостата ( $n=3063$ ). В исследование не включали больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт менее чем за 6 предшествующих месяцев, а также имеющих тяжелую ХСН или ХБП. Период наблюдения в среднем составил 1324 дня. В течение вводного периода проводилось титрование дозы аллопуринола до достижения целевого уровня МК в крови ( $<6$  мг/дл), затем пациентов рандомизировали в одну из изу-

чаемых групп: больные группы аллопуринола продолжали прием препарата в ранее подобранной дозе; пациенты группы сравнения получали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которая при необходимости увеличивалась до 120 мг/сут. Первичная конечная точка была комбинированной и учитывала госпитализации по поводу несмертельного инфаркта, острого коронарного синдрома, инсульта, а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ данных показал, что по показателям первичной конечной точки фебуксостат не уступал аллопуринолу; количество событий в группе фебуксостата составило 1,72 на 100 пациентов-лет, в группе аллопуринола – 2,05. Показатели смертности также были сопоставимы: 7,2 и 8,6% соответственно [34].

Представляют интерес сведения о частоте возникновения повторных кожных нежелательных реакций (НР) у пациентов с подагрой после перехода с приема аллопуринола на фебуксостат. T. Vardin и соавт. [35] проанализировали результаты наблюдения 101 пациента с подагрой, последовательно получавшего аллопуринол и фебуксостат. Обнаружено, что 22 (21,8%) из этих пациентов ранее имели кожные НР на аллопуринол, и только у 2 (9%) из них после перевода на фебуксостат зарегистрированы повторные эпизоды поражения кожи. Впервые возникшая незначительно выраженная кожная НР отмечена в 2,5% наблюдений при переходе с аллопуринола на фебуксостат. Авторы пришли к выводу, что риск кожных НР при приеме фебуксостата умеренно повышен, если ранее они отмечались при использовании аллопуринола. Необходимо указать, что ограниченные нетяжелые кожные НР на аллопуринол встречаются часто, однако не требуют госпитализации и исчезают после отмены препарата.

Тяжелые кожные НР с системными проявлениями, среди которых наиболее известны токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), связаны с высоким риском смертельных исходов. По данным тайваньского национального регистра, их 526 случаев кожных НР 487 приходилось на аллопуринол и 39 – на фебуксостат (частота 15,37 и 3,48 на 1000 пациентов-лет соответственно). Прием аллопуринола ассоциировался с более высоким риском возникновения всех кожных НР ( $OR=5,55$ ): для легкого течения  $OR$  составил 1,86, для тяжелого – 16,75 и фатального – 16,18 [36].

Фебуксостат, в отличие от аллопуринола, элиминируется из организма не только с мочой,  $>45\%$  его метаболитов выводятся через кишечник, что позволяет назначать препарат при ХБП [37]. В ретроспективном сравнительном исследовании эффективности аллопуринола и фебуксостата и их влияния на функцию почек у пациентов с ХБП и ГУ было подтверждено преимущество фебуксостата по таким параметрам, как снижение уровня МК в сыворотке крови ( $5,7\pm 1,0$  против  $7,1\pm 1,2$ ;  $p<0,001$ ) и нефропротективное действие. Фебуксостат значимо снижал риск прогрессирования ХПН на 74,3% ( $OR=0,257$ ,  $p=0,036$ ), в то время как эффект аллопуринола оказался статистически незначимым [38]. Сходные данные, подтверждающие способность фебуксостата оказывать более выраженный нефропротективный эффект и уменьшать риск прогрессирования ХПН, получены и в других исследованиях [39], в том числе у пациентов с ХБП IV–V стадии [40]. Кроме того, у больных, находящихся на гемодиализе, снижение уровня МК в сыворотке крови на фо-

не его приема сопровождалось улучшением эндотелиальной функции, а также процессов перекисного окисления [41].

### Заключение

Таким образом, необходима оптимизация стратегии немедикаментозной и лекарственной терапии подагры — одного из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов. Применение УСТ при данном заболевании высокоэффективно как в отношении улучшения качества жизни, так и профилактики осложнений, однако ее польза при бессимптомной ГУ остается

предметом дискуссий. Атаки подагрического артрита и инициация УСТ требуют обязательного применения противовоспалительной терапии, при этом у пациентов с сопутствующими ССЗ предпочтение отдается колхицину, оказывающему доказанное вазопротекторное действие. Эффективность и безопасность, а также нефропротективные свойства фебуксостата свидетельствуют о возможности его применения у пациентов с подагрическим артритом на фоне ХБП. Результаты исследования FAST позволяют рассматривать фебуксостат в качестве препарата выбора у пациентов с сопутствующими ССЗ.

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

1. Подагра. Клинические рекомендации, 2018 [Gout. Clinical recommendations, 2018]. [http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1)
2. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1470-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204647
3. Elfshawi MM, Zleik N, Kvirgi Z, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-Based Study Over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):574-9. doi:10.3899/jrheum.170806
4. 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 klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
5. Zhu Y, Bhavik J, Pandya BJ, et al. 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
6. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019; 9:e026677. doi:10.1136/bmjopen-2018-026677
7. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):31-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315. Epub 2019 Jun 5.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
10. Ni Q, Lu X, Chen C, et al. Risk factors for the development of hyperuricemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(42):e17597. doi: 10.1097/MD.00000000000017597.
11. Konta T, Ichikawa K, Kawasaki R, et al. Association between serum uric acid levels and mortality: a nationwide community-based cohort study. *Sci Rep*. 2020 Apr 8; 10(1):6066. doi: 10.1038/s41598-020-63134-0
12. Efstathiadou A, Gill D, McGrane F, et al. Genetically Determined Uric Acid and the Risk of Cardiovascular and Neurovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study of Outcomes Investigated in Randomized Trials. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3;8(17):e012738. doi: 10.1161/JAHA.119.012738. Epub 2019 Aug 23.
13. Chazova IE, Zhernakova JV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;4(16):8-21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
14. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ*. 2019 Sep 30;191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/cmaj.190339
15. Brucato A, Ciancib 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.
16. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
17. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012 Jan 12;344:d8190. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.d8190
18. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018 Oct 23;138(17):e595-e616. doi: 10.1161/CIR.0000000000000601
19. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
20. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2): 339-44. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467
21. Oh YJ, Moon KW. Combined Use of Febuxostat and Colchicine Does Not Increase Acute Hepatotoxicity in Patients with Gout: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020 May 15;9(5):1488. doi: 10.3390/jcm9051488
22. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther*. 2014 Oct;36(10): 1465-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017
23. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
24. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497-505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
25. Katsanos AH, Palaodimou L, Price C, et al. Colchicine for stroke prevention in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):1035-8. doi: 10.1111/ene.14198
26. Tran TH, Pham JT, Shafeeq H, et al. Role of interleukin-1 inhibitors in the management of gout. *Pharmacotherapy*. 2013 Jul;33(7): 744-53. doi: 10.1002/phar.1265
27. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология.

- 2020;14(3):117-24.  
[Eliseev MS. Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology for the treatment of gout. Urate-lowering drugs (part 1). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):117-124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-24
28. Kamel B, Graham GG, Williams KM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):459-75. doi: 10.1007/s40262-016-0466-4
29. Schumacher HR, Becker MA, Wörtmann RL, et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open label extension study [abstract no. OP130]. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):93. doi: 10.26442/20751753.2018.12.180108
30. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
31. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-9. doi: 10.1002/art.40583.
32. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-evaluate-increased-risk-heart-related-death-and-death-all-causes>
33. Cicero AF, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Sep;14(6):949-56. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y
34. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0
35. Bardin T, Chales G, Pascart T, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):314-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011. Epub 2015 Dec 18.
36. Lin CW, Huang WI, Chao PH. Risk of cutaneous adverse reactions associate with allopurinol or febuxostat in real world patients: a real world study. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13316. doi: 10.1111/ijcp.13316. Epub 2019 Feb 28.
37. Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019 Mar;51(3):467-73. doi: 10.1007/s11255-018-2051-2
38. Yang AY. Comparison of long-term efficacy and renal safety of febuxostat and allopurinol in patients with chronic kidney diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan;58(1):21-8. doi: 10.5414/CP203466
39. Новикова АМ, Елисеев МС. Место фебуксостата в терапии подагры. Современная ревматология. 2020;14(3):150-5. [Novikova AM, Eliseev MS. The place of febuxostat in the treatment of gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):150-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155
40. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020
41. Liu X, Wang H, Ma R, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Mar;23(3):362-70. doi: 10.1007/s10157-018-1652-

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2021/3.06.2021/6.06.2021

#### 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.

Лебедев П.А. <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>

Гаранин А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>

Новичкова Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-0077-7982>

## Тапентадол при острой боли: обзор результатов международных исследований

**Никода В.В.**

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва  
Россия, 119992, Москва, Абрикосовский переулок, 2

*Лечение острой боли — принципиальная задача для врачей разных специальностей. Одним из наиболее востребованных в мире анальгетиков, эффективных при выраженной острой боли, является тапентадол, в котором сочетаются свойства агониста опиоидных рецепторов и ингибитора обратного захвата норадреналина.*

*Представлен обзор международных публикаций, посвященных исследованию фармакологических свойств, эффективности и безопасности тапентадола немедленного высвобождения (НВ) при острой боли. Рассмотрены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) II и III фазы, в которых тапентадол НВ (50, 75 и 100 мг) применялся при умеренной и сильной боли в хирургической и терапевтической практике. В ряде работ проведена сравнительная оценка тапентадола с группами плацебо и классическими опиоидами (оксикодон, морфин). Приведены результаты двух метаанализов и систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности этого анальгетика у пациентов с острой болью.*

*В международных многоцентровых РКИ продемонстрирована высокая эффективность тапентадола НВ в дозах 50, 75 и 100 мг у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Сравнение с другими опиоидными анальгетиками показало, что по болеутоляющему действию тапентадол превосходит плацебо и соответствует оксикодону.*

*Сделано заключение, что тапентадол обладает лучшим профилем безопасности и переносимости по сравнению с классическими опиоидами. Частота нежелательных явлений на фоне терапии этим препаратом ниже, чем при использовании оксикодона или морфина.*

**Ключевые слова:** острая боль; послеоперационный период; анальгезия; опиоиды; тапентадол.

**Контакты:** Владимир Владимирович Никода; [nikoda2004@mail.ru](mailto:nikoda2004@mail.ru)

**Для ссылки:** Никода ВВ. Тапентадол при острой боли: обзор результатов международных исследований. Современная ревматология. 2021;15(4):113–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-113-119

### *Tapentadol in acute pain: a review of the results of international studies*

**Nikoda V.V.**

*B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow  
2, Abrikosovskiy Lane, Moscow 119992, Russia*

*The treatment of acute pain is a fundamental goal for doctors of various specialties. Tapentadol, which combines the properties of an opioid receptor agonist and a noradrenalin reuptake inhibitor, is one of the most popular analgesics in the world that is effective in severe acute pain. We provide a review of international publications about pharmacological properties, efficacy and safety of tapentadol immediate release (IR) in acute pain. Data from phase II and III of randomized controlled trials (RCTs), in which tapentadol IR (50, 75 and 100 mg) was used for moderate to severe pain in surgical and therapeutic practice is discussed. A number of studies have compared tapentadol with placebo groups and classical opioids (oxycodone, morphine). The results of two meta-analyzes and systematic reviews of efficacy and safety of this analgesic in patients with acute pain are presented.*

*International multicenter RCTs have demonstrated high efficacy of tapentadol IR 50, 75 and 100 mg in patients in the early postoperative period. Comparison with other opioid analgesics showed that tapentadol was superior to placebo and comparable to oxycodone in analgesic effect.*

*It was concluded that tapentadol has a better safety and tolerability profile than classical opioids. The incidence of adverse events on this drug is lower than on oxycodone or morphine.*

**Key words:** acute pain; postoperative period; analgesia; opioids; tapentadol.

**Contact:** Vladimir Vladimirovich Nikoda; [nikoda2004@mail.ru](mailto:nikoda2004@mail.ru)

**For reference:** Nikoda VV. Tapentadol in acute pain: a review of the results of international studies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):113–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-113-119

Спектр лекарственных средств, используемых при болевом синдроме различной этиологии, достаточно широк — от анальгетиков до адьювантных препаратов, действие которых направлено на усиление болеутоляющего эффекта при их совместном применении с анальгетиками.

В настоящее время разрабатываются анальгетические средства с двойным механизмом действия, которые востре-

бованы в различных отраслях медицины [1]. Как правило, комбинированные анальгетики содержат два активных ингредиента — парацетамол и трамадол, ибупрофен и кодеин, метамизол и кодеин и др. Значительно меньше группа препаратов, в которых одна активная субстанция обладает двойным механизмом действия. Примером такого препарата является трамадол — рацемическая смесь право- и лево-

**Особенности механизма действия и различия некоторых фармакокинетических свойств трамадола и тапентадола**  
**The features of the mechanism of action and differences in pharmacokinetics of tramadol and tapentadol**

Параметр	Тапентадола гидрохлорид	Трамадола гидрохлорид
Молекулярная формула	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO.HCl	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> .HCl
Молекулярная масса	257,80	263,38
Механизм обезболивания	μ-опиоидный. Тормозит обратный захват норадреналина	μ-опиоидный. Тормозит обратный захват серотонина и норадреналина
Лекарственная форма для приема внутрь	Таблетки НВ 50, 75 и 100 мг, таблетки пролонгированного действия 50, 100, 150, 200 и 250 мг	Таблетки/капсулы 50 мг, таблетки пролонгированного действия 100, 150 и 200 мг
Соотношение опиоидного и неопиоидного потенциала	Опиоидный механизм – 40%, ингибитор обратного захвата норадреналина – 60%	Опиоидный механизм – 30%, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – 70%
Характеристика	Одна молекула с двойным механизмом анальгезии	Рацемат (эквимолярная смесь двух энантиомеров): правовращающий (+) демонстрирует μ-опиоидную активность, левовращающий (-) – неопиоидный механизм
Суточная доза	1-й день приема – до 700 мг/сут, далее – до 600 мг/сут	Максимально – 400 мг
Метаболизм	Активное вещество с анальгетическим потенциалом; метаболизируется при участии CYP2C9- и CYP2C19-изоферментов до N-дезметилтапентадола	Пролекарство, выявлено 11 метаболитов; метаболизм при участии преимущественно CYP2D6-изофермента, основной метаболит O-дезметилтрамадол обладает опиоидной активностью
Метаболиты, проявляющие свойства анальгетика	Отсутствуют	Метаболит (M1) – агонист μ-опиоидных рецепторов: K <sub>i</sub> M1(+) >(+/-) трамадол в 700 раз
Время достижения C <sub>max</sub> после приема внутрь	1,25 ч	2 ч
Анальгетический потенциал по сравнению с морфином	Ниже в 2–3 раза	Ниже в 5–10 раз
Принадлежность к списку учетных препаратов	Включен в список сильнодействующих и ядовитых веществ	Включен в список сильнодействующих и ядовитых веществ

вращающих энантиомеров, механизмы обезболивающего действия которых существенно различаются (см. таблицу). Преимущества подобных анальгетиков по сравнению с комбинированными препаратами связаны с лучшим профилем безопасности и переносимости. В нашей стране трамадол уже более четверти века применяется у пациентов с острой и хронической болью [2].

Представителем нового поколения анальгетиков с двойным механизмом действия является тапентадол. Этот препарат, зарегистрированный в России в 2014 г., имеет две лекарственные формы для приема внутрь – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с немедленным высвобождением (НВ) активного вещества и таблетки пролонгированного действия.

Представляем обзор международных публикаций, посвященных исследованию фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности применения тапентадола НВ при острой боли.

В нашей стране опиоидные анальгетики в лекарственной форме для приема внутрь доступны для лечения острой (послеоперационная, травма, ожоги) и хронической (обусловленной онкологическим заболеванием) боли [3]. К ним

относятся: морфин, бупренорфин (в комбинации с налоксоном), пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (просидол), дигидрокодеин, оксикодон (в комбинации с налоксоном), фентанил, тримеперидин и трамадол. Последний обладает смешанным механизмом действия, который обуславливает его опиоидный и неопиоидный обезболивающий эффекты (см. табл. 1). Трамадол является слабым опиоидным анальгетиком, поэтому его назначают при умеренной боли. Появление обезболивающего лекарственного средства с более выраженным анальгетическим потенциалом по сравнению с трамадолом позволит рассматривать его в качестве препарата выбора или «второй линии» терапии у пациентов с умеренной или сильной болью, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной или плохо переносилась (см. рисунок).

Тапентадол – инновационный центральный анальгетик с двумя механизмами действия: агонист μ-опиоидных рецепторов и ингибитор обратного захвата норадреналина [4, 5]. Тапентадол НВ рекомендован взрослым пациентам с умеренной или сильной острой болью. Эффективность и переносимость тапентадола хорошо изучена на модели послеоперационной боли [6–8].

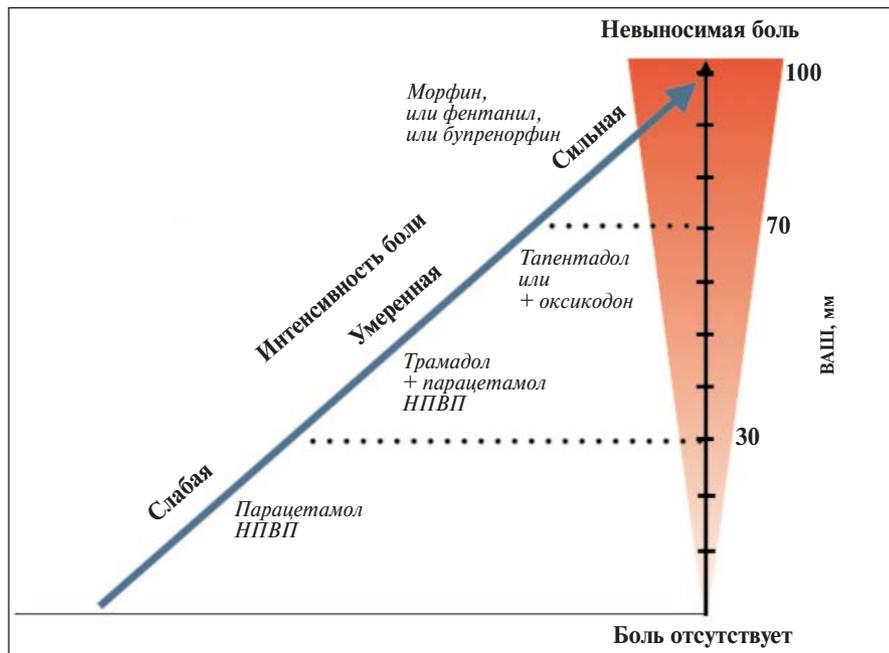


Схема использования тапентадола НВ при острой боли  
Scheme of using tapentadol IR in acute pain

У больных терапевтического профиля тапентадол применяли при острой боли, обусловленной остеоартритом [9]. Тапентадол НВ в дозах 50 и 75 мг оказался эквивалентен по болеутоляющему действию оксикодону в дозе 10 мг. Но, в отличие от оксикодона, тапентадол характеризуется лучшим профилем переносимости, вызывая меньше нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10].

#### Механизм действия

Тапентадол связывается преимущественно с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, является их агонистом, обладает свойствами опиоидного анальгетика. В лабораторно-экспериментальных исследованиях установлено, что аффинность к  $\mu$ -опиоидным рецепторам у тапентадола существенно слабее (в 50 раз), чем у морфина. У человека сродство к  $\mu$ -опиоидным рецепторам тапентадола оказалось в 18–20 раз слабее, чем к таковым морфина [5, 11]. Антагонистом тапентадола является налоксон, введение которого устраняло эффекты, характерные для агонистов  $\mu$ -опиоидных рецепторов. Влияние тапентадола на нисходящие (эфферентные) пути болевой импульсации, которое характеризуется ингибированием обратного захвата норадреналина в нейронах ЦНС, рассматривается в качестве неопиоидного механизма действия этого анальгетика. В доклинических исследованиях выявлено, что тапентадол эффективен при ноцицептивной и невропатической боли, в том числе обусловленной воспалением.

#### Фармакокинетические свойства

Тапентадол при приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ. Его максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови регистрируется через 1,25 ч.  $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) после приема препарата повышались пропорционально его дозе и находились в пределах терапевтических значений. Тапентадол подвергается интенсив-

ному пресистемному метаболизму, его биодоступность составляет около 32%. Метаболизм препарата осуществляется в печени, метаболизируется почти 97% соединения. Связываясь с глюкуроновой кислотой, тапентадол образует неактивные вещества (основной его метаболит – тапентадол-О-глюкуронид), которые не обладают свойствами анальгетика. Важно отметить, что метаболизм тапентадола посредством индукции изоферментов цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6) имеет существенно меньшее значение по сравнению с конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Прием пищи незначительно влияет на фармакокинетику препарата, поэтому его можно назначать до и после еды. Связывание с белками у тапентадола низкое (<20%). Тапентадол и его метаболиты выделяются через почки (99%). Общий клиренс после внутривенного введения –  $1530 \pm 177$  мл/мин. Период полувыведения после приема внутрь таблетки, покрытой пленочной оболочкой, – в сре-

днем 4 ч. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек не требуется коррекции однократной и суточной дозы препарата, при более выраженной почечной недостаточности применение тапентадола противопоказано.

С нарастанием выраженности печеночной недостаточности отмечалось увеличение AUC тапентадола-О-глюкуронида. При легкой степени печеночной недостаточности нет необходимости в изменении дозы препарата, при умеренной – прием тапентадола начинают с минимальной дозы (50 мг) не чаще 3 раз в сутки. У пациентов с выраженной печеночной недостаточностью тапентадол не применяют.

Классические опиоиды (морфин, оксикодон, фентанил) оказывают анальгетическое действие благодаря связыванию с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, что приводит к развитию НЯ: нарушение моторики ЖКТ, угнетение функции внешнего дыхания, появление зависимости и др. Эти НЯ вызваны опиоидным компонентом [12]. Иная ситуация с тапентадолом, анальгетический эффект которого реализуется посредством двух отдельных механизмов, один из которых неопиоидный. Если опиоидный потенциал тапентадола, обуславливающий его обезболивающий эффект, не является 100%, то каково соотношение у этого препарата опиоидного и неопиоидного компонентов (« $\mu$ -загрузка», или « $\mu$ -Load», по определению R.V Raffa и соавт. [12]) по сравнению с таковым, например, у морфина? Аналогичный вопрос возникает в отношении НЯ, таких как депрессия дыхания, привыкание, угнетение моторики ЖКТ. Согласно данным указанных выше авторов, вклад  $\mu$ -опиоидного компонента в развитие побочных эффектов тапентадола, типичных для классических опиоидов (« $\mu$ -Load»), – угнетение дыхания – составляет примерно 40% такового у морфина и других опиоидов с одним механизмом действия (этот эффект изучался в экспериментальном исследовании на животных, а также у добровольцев в условиях дозированной

гиперкапнии с оценкой изменения функции внешнего дыхания при введении опиоидов) [12].

Показанием для назначения тапентадола является острый умеренный или выраженный болевой синдром, когда предшествующие обезболивающие лекарственные средства (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, – трамадол) оказались неэффективными.

К противопоказаниям относятся: повышенная чувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками центрального действия или психотропными лекарственными средствами. Не следует назначать тапентадол больным, которым агонисты  $\mu$ -опиоидных рецепторов противопоказаны (случаи выраженного нарушения функции внешнего дыхания, в частности хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма). При наличии кишечной непроходимости или подозрении на нее препарат также противопоказан. Необходимо отказаться от назначения тапентадола у пациентов, которые получают ингибиторы моноаминоксидазы или принимали их в течение последних 14 дней, у лиц моложе 18 лет, а также у больных с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью.

#### Клинические исследования эффективности тапентадола НВ в послеоперационном периоде

Клинические исследования тапентадола НВ при умеренной или сильной острой боли проводились у пациентов хирургического и терапевтического профиля. Оценивались результаты II и III фаз клинических исследований, а также эффективность тапентадола НВ в челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, абдоминальной хирургии и кардиохирургии.

В качестве необходимого этапа изучения эффективности и переносимости и для проведения сравнительной оценки со стандартными анальгетиками в III фазе клинических исследований применяли модель острой боли после ортопедических операций (бунионэктомия, операции на плечевом суставе, протезирование тазобедренного сустава – ТБС – и др.). Боль после этих операций носила предсказуемый характер – была интенсивной и длительной, сохранялась несколько дней после операции. Так, исследование II фазы ( $n=269$ ) показало, что применение тапентадола НВ 50 или 100 мг эффективно уменьшало острую боль после бунионэктомии. Анальгетическое действие препарата было сравнимо с действием оксикодона НВ в дозе 10 мг. Тапентадол НВ 50 мг демонстрировал более предпочтительный профиль переносимости по сравнению с тапентадолом НВ 100 мг и оксикодоном НВ 10 мг: частота НЯ со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запор) была значимо меньше [13].

В исследовании III фазы S.E. Daniels и соавт. [7] изучалась эффективность трех доз тапентадола НВ (50, 75 и 100 мг) по сравнению с оксикодоном НВ (15 мг) и плацебо при лечении послеоперационной боли после бунионэктомии ( $n=603$ ). Многократный прием тапентадола НВ (50, 75 и 100 мг) сопровождался развитием обезболивающего эффекта, существенно превышающего таковой в группе плацебо. Оценка суммарной разницы в интенсивности боли (Sum of Pain Intensity Differences, SPID) через 48 ч в этом исследовании показала, что тапентадол НВ 100 мг оказывал не мень-

ший анальгетический эффект, чем оксикодон НВ 15 мг. Применение тапентадола НВ 100 мг статистически значимо реже сопровождалось развитием тошноты и/или рвоты (53% по сравнению с 70% соответственно;  $p=0,007$ ).

В РКИ III фазы S. Daniels и соавт. [6] ( $n=901$ ) также использовалась модель бунионэктомии. Проводилось сравнение эффективности и переносимости тапентадола НВ и оксикодона НВ у пациентов с умеренной или сильной болью. Тапентадол НВ 50 или 75 мг, оксикодон НВ 10 мг или плацебо назначали каждые 4–6 ч в течение 3 сут после операции. В первые 12 ч после приема внутрь дозы исследуемого препарата разрешалось введение парацетамола до 2 г/сут. Для оценки эффективности и сравнения в группах применяли показатель SPID, регистрируемый за 48 ч (SPID48). Помимо сравнения эффективности анальгетиков оценивали частоту и характер НЯ. Результаты исследования демонстрируют более высокие средние показатели SPID48 при применении тапентадола НВ 50 и 75 мг и оксикодона НВ 10 мг по сравнению с плацебо (во всех случаях  $p<0,001$ ). Эффективность тапентадола НВ 50 и 75 мг была сопоставима с таковой оксикодона НВ 10 мг. Частота НЯ (тошнота и/или рвота, возникшие во время исследования) оказалась ниже при применении тапентадола НВ, чем оксикодона НВ 10 мг: 35 и 59% соответственно ( $p<0,001$ ). На основании этих данных авторы сделали заключение, что в раннем периоде после бунионэктомии эффективность обезболивания в группе тапентадола НВ 50 и 75 мг выше, чем в группе плацебо. При оценке первичной конечной точки SPID48 эффект тапентадола НВ 50 и 75 мг был сравним с эффектом оксикодона НВ 10 мг. Частота случаев тошноты и/или рвоты при приеме тапентадола НВ 50 мг оказалась ниже, чем при применении оксикодона НВ 10 мг.

G.J. Vorsanger и соавт. [14] в исследовании III фазы сравнивали эффективность и переносимость тапентадола 50 и 100 мг и оксикодона 5 и 10 мг у пациентов после плановых артроскопических операций на плечевом суставе ( $n=378$ ). Первичной конечной точкой исследования являлось определение SPID за 3 дня. Интенсивность боли после артроскопической операции на плече в группах пациентов, получавших тапентадол НВ и оксикодон НВ, не различалась. Установлено, что по эффективности препараты сравнимы, но переносимость первого лучше.

Наконец, еще в одном РКИ ( $n=352$ ) тапентадол изучали после операций у больных с hallux valgus. Первичной конечной точкой было определение SPID48. Показано, что у пациентов после ортопедических вмешательств тапентадол НВ сильнее уменьшал интенсивность острой боли, чем плацебо. НЯ регистрировались в 2 раза чаще в группе тапентадола, чем в группе плацебо [15].

В РКИ Y.J. Chen и соавт. [16] была изучена эффективность тапентадола НВ в дозах 50 и 75 мг у больных ( $n=60$ ), перенесших бунионэктомию. Дизайн исследования и первичная конечная точка (SPID48) были такими же, как и в описанном выше исследовании. Пациентам назначали тапентадол НВ 50 или 75 мг каждые 4–6 ч в течение 3 дней. Показаны эффективность и хорошая переносимость тапентадола при острой послеоперационной боли.

Другой моделью послеоперационной боли является удаление третьего моляра. D. Shah и соавт. [17] сравнивали обезболивающий эффект тапентадола НВ 50 мг и кеторолака 10 мг у 32 пациентов после хирургической экстракции зуба. Эффективность препаратов была сравнимой, как и ин-

тенсивность боли по ВАШ. Таким образом, оба препарата могут быть использованы при острой послеоперационной боли умеренной интенсивности. Эффективность тапентадола в различных дозах при стоматологических процедурах, в том числе в сравнении с морфином, ибупрофеном изучена R. Kleinert и соавт. [18]. Показано, что тапентадол НВ в дозе 75 мг и выше при однократном приеме был эффективен у пациентов с острой болью умеренной и сильной интенсивности. По сравнению с морфином переносимость тапентадола была лучше.

Таким образом, результаты перечисленных исследований и публикации других авторов в области стоматологии [19] демонстрируют, что тапентадол является быстродействующим и эффективным анальгетиком с благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Применение тапентадола НВ в абдоминальной хирургии ограничено единичными публикациями. Так, в РКИ (n=60), проведенном G. Yadav и соавт. [20], исследовали угнетающий эффект тапентадола НВ при лапароскопической холецистэктомии. За 1 ч до хирургического вмешательства пациенты принимали тапентадол 75 мг или плацебо. Необходимость первого введения обезболивающего препарата в послеоперационном периоде, интенсивность боли и уровень седации сравнивали в течение 24 ч после операции. В группе тапентадола потребность в дополнительном обезболивании оказалась ниже, как и интенсивность боли, оцениваемая по вербальной шкале. Уровни седации по Ramsay были одинаковыми. НЯ со стороны ЖКТ (в основном тошнота и рвота) отмечены у 10 пациентов в группе тапентадола и у 16 в группе плацебо. Таким образом, однократный прием тапентадола 75 мг был эффективен для снижения потребности в анальгетиках и интенсивности боли в раннем послеоперационном периоде, при этом не отмечено развития дополнительных НЯ.

Результаты применения тапентадола у пациентов после кардиохирургических вмешательств представлены в РКИ (n=60) S.K. Iyer и соавт. [21]. Авторы сравнивали эффективность тапентадола НВ 50 мг и трамадола 100 мг у пациентов после экстубации, нуждавшихся в назначении болеутоляющих средств. Все пациенты в плановом порядке получали парацетамол. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивали интенсивность боли в покое и при кашле через 3 ч и перед каждым последующим приемом препарата. Регистрировались НЯ, а также показатели функции жизненно важных систем организма на протяжении 48 ч. У пациентов, получавших тапентадол, отмечался лучший эффект через 3 ч после приема препарата в отношении боли и кашля, чем в группе трамадола. Различия во влиянии тапентадола и трамадола на уровень креатинина в крови, температуру тела, показатели частоты дыхания, системного артериального давления, пульсоксиметрии не были клинически значимыми. В группе тапентадола наблюдались менее выраженная сонливость и меньше случаев тошноты или рвоты по сравнению с группой трамадола. Сделан вывод, что при сопоставлении с трамаолом тапентадол НВ является более сильным анальгетиком и его прием сопровождается меньшей частотой НЯ.

#### **Клинические исследования эффективности тапентадола НВ у пациентов терапевтического профиля**

В многоцентровом РКИ изучались эффективность и переносимость тапентадола НВ у пациентов с остеоартри-

том, у которых планировалась операция эндопротезирования сустава и которые испытывали умеренную или сильную боль. Кроме того, проводилось сравнение по отдельным критериям эффективности и переносимости тапентадола НВ и оксикодона НВ. Установлено, что тапентадол НВ в дозе 50 и 75 мг не уступал по анальгетической эффективности оксикодону НВ в дозе 10 мг и при этом имел лучший профиль переносимости со стороны ЖКТ [22].

В РКИ D. Biondi и соавт. [23] проводилось изучение эффективности и переносимости тапентадола НВ и оксикодона НВ у пациентов (n=645) с острой болью в спине с иррадиацией в нижнюю конечность. Оценивалась динамика боли на протяжении до 10 дней у пациентов, получавших тапентадол НВ 50, 75 или 100 мг или оксикодон НВ 5, 10 или 15 мг каждые 4–6 ч. Основным критерием эффективности был показатель SPID в течение 120 ч. Выявлены сопоставимая анальгетическая эффективность и безопасность тапентадола НВ и оксикодона НВ. При этом тапентадол НВ характеризовался более благоприятным профилем переносимости со стороны ЖКТ.

#### **Метаанализы и систематические обзоры, посвященные применению тапентадола НВ**

В метаанализе, объединившем 9 РКИ (n=3961), исследована эффективность и переносимость тапентадола НВ 50, 75 и 100 мг у пациентов с умеренной или сильной болью. Определяли SPID в различные периоды наблюдения (через 12, 24 и 48 ч). Выявлено уменьшение интенсивности боли при применении всех доз тапентадола, и по SPID48 эти значения не отличались от соответствующих показателей в группе сравнения (оксикодон НВ 10 мг). Не отмечено статистически значимых различий между всеми тремя дозами тапентадола НВ и оксикодона НВ 10 мг по SPID48 и общему облегчению боли (Total pain relief, TOTPAR) за 48 ч (во всех случаях  $p > 0,05$ ). По сравнению с тапентаолом НВ 50 мг тапентадол НВ 75 мг продемонстрировал значительное облегчение как умеренной, так и сильной боли на основании показателей SPID48 и TOTPAR48 (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Общее количество НЯ, в частности тошноты и запора ( $p < 0,05$ ), в группах тапентадола НВ 50 и 75 мг было значительно ниже, чем в группе оксикодона НВ 10 мг. Установлено, что тапентадол НВ в дозах 50, 75 и 100 мг эффективен при умеренной/сильной боли, сравним по анальгетическому потенциалу с оксикодоном НВ 10 мг. Анальгетическая эффективность тапентадола в дозе 75 мг выше, чем в дозе 50 мг. Профиль переносимости (частота НЯ) у тапентадола НВ 50 и 75 мг лучше, чем у оксикодона НВ 10 мг. Таким образом, по мнению авторов, в терапии пациентов с умеренной или сильной болью оптимальной будет доза тапентадола НВ 75 мг [24].

E.R. Viscusi и соавт. [8] проанализировали три РКИ (n=1447), в которые включали пациентов после операций эндопротезирования ТБС, абдоминальной гистерэктомии и буннионэктомии. Эффективность и переносимость тапентадола сопоставляли с таковыми оксикодона и морфина (лекарственные формы с быстрым высвобождением препарата). Первичная конечная точка исследования – выявление показателя эффективности, в качестве которого в одном исследовании была выбрана SPID за первые 24 ч лечения (SPID24) после гистерэктомии, а и в двух других – SPID48. Переносимость оценивали по отчетам о НЯ. Установлено,

что тапентадол НВ обладает выраженной анальгетической эффективностью и хорошо переносится после различных хирургических вмешательств у пациентов с умеренной или сильной болью.

Наконец, в метаанализе X. Wang и соавт. [25], в который было включено 13 РКИ (n=12 814), сравнивали эффективность и переносимость тапентадола НВ 50, 75 и 100 мг, оксикодона НВ 5, 10, 15 мг, морфина НВ, трамадола и плацебо. Наиболее часто регистрировались такие показатели, как SPID и частота НЯ. Эффективность тапентадола НВ и классических опиоидов оказалась сравнимой. В более высоких дозах при острой боли тапентадол вызывал меньшее число НЯ со стороны ЖКТ. По мнению авторов, тапентадол мож-

но рассматривать в качестве опиоида первой линии при острой боли умеренной или сильной интенсивности.

### З а к л ю ч е н и е

Данные международных исследований демонстрируют высокую эффективность тапентадола НВ в дозах 50, 75 и 100 мг при умеренной и сильной острой боли. Сравнение с другими опиоидными анальгетиками позволяет сделать заключение о том, что тапентадол по болеутоляющему действию превосходит плацебо и как минимум не уступает оксикодону в дозе 10–15 мг. Преимуществом тапентадола по сравнению с сильными опиоидами является лучший профиль безопасности и переносимости.

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

- Gü nther T, Dasgupta P, Mann A, et al. Targeting multiple opioid receptors – improved analgesics with reduced side effects? *Br J Pharmacol*. 2018 Jul;175(14):2857–68. doi: 10.1111/bph.13809. Epub 2017 May 26.
- Лебедева РН, Никола ВВ. Фармакотерапия острой боли. Москва: Айр-Арт; 1998. 184 с. [Lebedeva RN, Nikoda VV. *Farmakoterapiya ostroi boli* [Pharmacotherapy of acute pain]. Moscow: Air-Art; 1998. 184 p.]
- Абузарова ГР, Невзорова ДВ, Кумирова ЭВ и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 2016. 152 с. [Abuzarova GR, Nevzorova DV, Kumirova EV i dr. *Obezbolivanie vroslykh i detei pri okazanii meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii* [Anesthesia of adults and children in the provision of medical care. Methodological recommendations]. Moscow: FGBOU VO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossi; 2016. 152 p.]
- Tzschentke TM, De Vry J, Terlinden R, et al. Tapentadol hydrochloride. *Drugs Future*. 2006;31:1053–61.
- Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-Di-methylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel  $\mu$ -opioid receptor agonist/norepi- nephine reuptake inhibitor with broad- spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Oct;323(1):265–76. doi: 10.1124/jpet.107.126052. Epub 2007 Jul 26.
- Daniels S, Casson E, Stegmann JU, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun;25(6):1551–61. doi: 10.1185/03007990902952825.
- Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin*. 2009 Mar;25(3):765–76. doi: 10.1185/03007990902728183.
- Viscusi ER, Allard R, Sohns M, Eerdeken M. Tapentadol immediate release for moderate to severe acute post-surgery pain. *J Opioid Manag*. 2019 Jan/Feb;15(1):51–67. doi: 10.5055/jom.2019.0486.
- Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: A 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):260–71. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.009.
- Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther*. 2011 May;28(5):401–17. doi: 10.1007/s12325-011-0018-0. Epub 2011 Apr 13.
- Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Apr;337(1):312–20. doi: 10.1124/jpet.110.175042. Epub 2011 Jan 24.
- Raffa RB, Elling C, Tzschentke ThM. Does ‘Strong Analgesic’ Equal ‘Strong Opioid’? Tapentadol and the Concept of ‘mu-Load’. *Adv Ther*. 2018 Oct;35(10):1471–84. doi: 10.1007/s12325-018-0778-x. Epub 2018 Sep 11.
- Stegmann JU, Weber H, Steup A, et al. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3185–96. doi: 10.1185/03007990802448056.
- Vorsanger GJ, Klopfer AM, Xiang J, et al. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: a randomized, phase IIIb study. *J Opioid Manag*. 2013 Jul–Aug;9(4):281–90. doi: 10.5055/jom.2013.0170.
- Lee YK, Ko JS, Rhim HY, et al. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2561–70. doi: 10.1185/03007995.2014.954665.
- Chen YJ, Chiang CC, Huang PJ, et al. Tapentadol immediate-release for acute post-bunionectomy pain: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in Taiwan. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):2001–9. doi: 10.1185/03007995.2015.1082992.
- Shah D, Shah S, Mahajan A, et al. A comparative clinical evaluation of analgesic efficacy of Tapentadol and ketorolac in mandibular third molar surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2017 Jan–Jun;8(1):12–8. doi: 10.4103/njms.NJMS\_4\_17.
- Kleinert R, Lange C, Steup A, et al. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):2048–55. doi: 10.1213/ane.0b013e31818881ca.
- Sethi P, Agarwal M, Chourasia HR, Singh MP. Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. *J Conserv Dent*. 2014 Nov;17(6):517–21. doi: 10.4103/0972-0707.144574.
- Yadav G, Jain G, Samprathi A, et al. Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016 Oct–Dec;32(4):492–6. doi: 10.4103/0970-9185.168257.
- Iyer SK, Mohan G, Ramakrishnan S, Theodore S. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2015 Jul–Sep;18(3):352–60. doi: 10.4103/0971-9784.159805.
- Hale M, Upmalis D, Okamoto A, et al. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2009 May;25(5):1095–104.

doi: 10.1185/03007990902816970.

23. Biondi D, Xiang J, Benson C, et al. Tapentadol Immediate Release Versus Oxycodone Immediate Release for Treatment of Acute Low Back Pain. *Pain Physician*. May-Jun 2013;16(3):E237-46.

24. Xiao JP, Li AL, Feng BM, et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release Assessment in Treatment of Moderate to Severe Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*. 2017 Jan 1;18(1):14-24. doi: 10.1093/pm/pnw154.

25. Wang X, Narayan SW, Penm J, Patanwala AE. Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release for Acute Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2020 May;36(5):399-409. doi: 10.1097/AJP.0000000000000809.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021

#### **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.

Никола В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9605-254X>

# Эффективность хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов

Шарапова Е.П.<sup>1</sup>, Таскина Е.А.<sup>1</sup>, Кашеварова Н.Г.<sup>1</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1,2</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

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

Хондроитин сульфат (ХС) — наиболее изученный на сегодняшний день препарат из группы «хондропротекторов». Описаны механизм действия, клиническая эффективность и безопасность ХС у больных остеоартритом (ОА) с коморбидностью. Проанализирована доказательная база эффективности и безопасности применения ХС. Обсуждается место препарата в отечественных и международных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОА.

В отечественной практике у больных ОА часто используется парентеральная форма ХС. Парентеральная форма ХС для внутримышечного и внутрисуставного введения (Хондрогард®) имеет ряд преимуществ, среди которых быстрое наступление эффекта. Это позволяет в короткие сроки снизить дозу или полностью отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что крайне важно для больных ОА с коморбидностью. Хондрогард® может быть рекомендован для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА, в том числе у пациентов с относительными и абсолютными противопоказаниями для назначения НПВП.

**Ключевые слова:** остеоартрит коленных, тазобедренных суставов; хондроитин сульфат; Хондрогард®; эффективность; безопасность; нежелательные явления.

**Контакты:** Евгения Павловна Шарапова; 2116i@mail.ru

**Для ссылки:** Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Эффективность хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Современная ревматология. 2021;15(4):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-120-125

## *Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis*

*Sharapova E.P.<sup>1</sup>, Taskina E.A.<sup>1</sup>, Kashevarova N.G.<sup>1</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow*

*<sup>1</sup>Kashirskoye shosse, 34A, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia*

Currently chondroitin sulfate (CS) is the most studied drug from the group of «chondroprotectors». The article shows the role of CS in the treatment of osteoarthritis (OA): mechanism of action, clinical efficacy and safety in patients with OA with comorbidity. Evidence for the effectiveness and safety of the use of CS has been analyzed. The place of this drug in Russian and international clinical guidelines for the management of patients with OA is discussed.

In domestic practice, the parenteral form of CS is often used in patients with OA. The parenteral form of CS for intramuscular and intra-articular administration (Chondroguard®) has a number of advantages, including the rapid onset of the effect. This enables reducing the dose in a short time or completely abandon the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which is extremely important for patients with OA with comorbidity. Chondroguard® can be recommended for initial use in exacerbations of chronic joint and back pain in OA, including in patients with relative and absolute contraindications for NSAID therapy.

**Key words:** knee and hip osteoarthritis; chondroitin sulfate; Chondroguard; efficiency; safety; adverse events.

**Contact:** Evgeniya Pavlovna Sharapova; 2116i@mail.ru

**For reference:** Sharapova EP, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):120–125. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-120-125

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных ревматических заболеваний, поражающих суставы, лечение которого остается актуальной задачей. После 45 лет ОА коленного сустава встречается более чем у 20% женщин и 14,1% мужчин, достигая 70% в возрастной группе старше 65 лет [1]. Данное заболевание является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, а его прогрессирование приводит к ухудшению качества жизни (КЖ) из-за боли в суставах и развития функциональной недостаточности [2–4].

Важнейшее звено патогенеза ОА — нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в гиалиновом хряще и субхондральной кости. Основу суставного хряща составляют гидратированный внеклеточный матрикс и погруженные в него хондроциты [5]. Значимым компонентом матрикса хряща являются протеогликаны, представляющие собой макромолекулы, состоящие из центрального белкового «кора» (сердцевины), к которому присоединены одна или несколько цепей гликозамингли-

канов (ГАГ). Выделяют две группы ГАГ: несulfатированные (гиалуроновая кислота) и sulfатированные (хондроитин сульфат – ХС, – кератан сульфат и др.). ХС вырабатывается хондроцитами и является центральным компонентом «гелевой основы» хряща, связок и синовиальной жидкости. Совместно с коллагеновыми волокнами ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним механическим воздействиям. Структура суставного хряща ставит под угрозу его естественную способность к самовосстановлению. Различные этиологические факторы, влияющие на суставной хрящ, вызывают нарушение функциональной активности хондроцитов и повреждение его матрикса, что приводит к дисбалансу между анаболическими и катаболическими процессами в хрящевой ткани (ХТ). Существенный вклад в деструкцию ХТ вносят провоспалительные цитокины, которые индуцируют повышенный синтез и экспрессию матричных металлопротеиназ, способствуют высвобождению простагландинов и активаторов плазминогена, что приводит к дегидратации и деструкции ХТ. Определенную роль в деградации ХТ играют и адипокины, при участии которых развивается поражение как «нагрузочных», так и «ненагрузочных» суставов у пациентов, страдающих ожирением [6]. Таким образом, дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами в ХТ, вызванный присутствием различных биофакторов, обуславливает потерю гомеостаза хряща, деградацию богатого коллагеном и протеогликанами внеклеточного матрикса и его кальцификацию, эрозию суставной поверхности, гибель клеток и инвазию сосудов [7]. В результате снижается упругость ХТ и ее способность выдерживать механический стресс, что со временем приводит к частичному или полному исчезновению хряща [8].

Современное лечение ОА основывается на совместном использовании фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания, что способствует улучшению КЖ больных [9]. По мнению большинства экспертов, только комплексный подход, ориентированный на индивидуальные особенности течения ОА, позволит добиться высокой эффективности и безопасности терапии.

Использование симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) является основой медикаментозной терапии ОА. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) уже в 2014 г. включило SYSADOA, в частности ХС и глюкозамина сульфат, в алгоритм лечения ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии [10]. В 2016 г. этот алгоритм был дополнен [11], а в 2019 г., с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения ОА, обновлен [12]. Согласно современным рекомендациям, лечение ОА следует начинать на ранних стадиях с применения SYSADOA, одним из которых является ХС. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР), Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР) по лечению ОА и консенсусом экспертов по ОА данная группа препаратов должна назначаться сразу после установления диаг-

ноза [12, 13]. При этом подчеркивается, что в качестве базисной терапии следует использовать фармацевтический ХС в течение длительного срока, при обострении присоединять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде мазей и гелей.

ХС является наиболее изученным препаратом из группы «хондропротекторов», обладает симптом-модифицирующими и структурно-модифицирующими свойствами, оказывает благоприятное влияние на ХТ, поддерживая ее нормальный состав благодаря увеличению пула ГАГ, которые необходимы хондроцитам для синтеза протеогликанов. Подавление активности комплемента, простагландинов и протеолитических ферментов в синовиальной жидкости обуславливает противовоспалительный эффект ХС, что способствует уменьшению боли при ОА [9, 14, 15].

Противовоспалительное действие ХС реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов – CD44, толл-подобный рецептор 4 (TLR4), молекулу клеточной адгезии (ICAM1), а также за счет торможения активации ядерного фактора каппа би (NF-κB), активность которого тесно связана с такими маркерами воспаления, как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ2 и СРБ [16]. Кроме того, ХС подавляет ангиогенез в синовиальной ткани и ХТ [17]. Комплексный эффект ХС имеет большое значение, поскольку при ОА поражаются все структуры сустава – синовиальная оболочка, мениски, мышцы, связки, ХТ и субхондральная кость.

Опыт применения ХС насчитывает более 25 лет. За это время было проведено большое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, наблюдательных программ и метаанализов, показавших его положительный эффект в лечении ОА [15, 18]. В двух метаанализах [19, 20] были отмечены статистически значимое снижение боли, скованности и увеличение объема движений в суставах, а также хорошая переносимость ХС. Сходные результаты были продемонстрированы в метаанализе, включавшем три рандомизированных клинических исследования (РКИ) [21]. В Кокрановском обзоре, основанном на анализе 43 РКИ, в которых суммарно 4962 пациента, преимущественно с ОА коленных суставов, получали ХС, а 4148 – плацебо [22] на протяжении 1 мес – 3 лет, было показано, что при продолжительности приема ХС до 6 мес отмечалось значимое снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с группой плацебо (стандартизированная разница средних, SMD=-0,67; 95% доверительный интервал, ДИ -0,99; -0,34). Значимый анальгетический эффект ХС (SMD=-0,26; 95% ДИ -0,44; -0,08) при его длительном приеме (не менее 6 мес) был подтвержден в недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе [23].

Данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют об уменьшении потребности в приеме НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС, что особенно важно для больных ОА, у которых отмечается высокая частота коморбидной патологии: артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), ожирения, сахарного диабета (СД), заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [24].

В соответствии с ФКР 2020 г. при хронической боли в суставах и позвоночнике у пациентов пожилого и старческого возраста ХС следует назначать с целью купирования и профи-

лактики обострений болевого синдрома (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 1). Для купирования боли в суставах рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100–200 мг/сут, через день, от 25 до 30 инъекций на курс. Имеющиеся доказательства относятся в первую очередь к ОА коленного сустава. Данные в отношении ОА тазобедренного сустава (ТБС) в настоящее время накапливаются. Применение ХС также может быть рекомендовано пациентам с генерализованным ОА и старческой астенией (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 1) [25].

В недавно завершеном 6-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании эффективности ХС и целекоксиба, включавшем 600 больных ОА коленных суставов, показано, что ХС не только уменьшал боль и улучшал функцию суставов в большей степени, чем плацебо, но и обладал сопоставимой эффективностью с целекоксибом [26].

В клинических исследованиях при гонартрозе и коксартрозе ХС превосходил по уровню безопасности и эффективности плацебо. Так, Л.И. Алексеева и соавт. [27] провели многоцентровое (9 центров) открытое рандомизированное исследование длительностью 6 мес, в котором участвовали 555 больных с гонартрозом и коксартрозом. В основной группе, получавшей комбинированную терапию ХС и НПВП (n=192), по сравнению с контрольной, пациенты которой принимали только НПВП (n=363), наблюдалось значимое снижение индекса Лекена: при ОА коленных суставов в 2 раза, при ОА ТБС в 2,5 раза, боли в покое по ВАШ в 3,8 и 3 раза соответственно, боли при ходьбе в 2,5 раза (p<0,05 для всех случаев), а также потребности в НПВП в 5,7 и 4,6 раза соответственно. После окончания исследования положительный эффект, достигнутый на фоне применения ХС, сохранялся в течение 4,1 мес при ОА ТБС и 4,6 мес при ОА коленных суставов [27].

ХС производится на основе природных экстрактов (хрящи животных, рыб), поэтому его эффективность и безопасность зависят от фармацевтической стандартизации субстанций. Адекватная фармацевтическая стандартизация подразумевает не только достаточную степень очистки от органических и неорганических примесей (включая токсические металлы), но и стандартизацию по распределению молекулярных масс и степени сульфатирования дисахаридных единиц [28, 29]. Именно поэтому необходимо использовать ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации, как для клинических исследований, так и для врачебной практики [28].

Часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в ЖКТ. Внутримышечное (в/м) введение увеличивает биодоступность ХС что, в свою очередь, может повысить эффективность терапии за счет более быстрого развития симптоматического эффекта [9].

В российской клинической практике часто используется парентеральная форма ХС. Фармакокинетические характеристики парентеральной формы ХС (большой объем распределения, длительный период полувыведения и т. д.) свидетельствуют о высокой степени биодоступности препара-

та, что позволяет ускорить наступление обезболивающего эффекта, который развивается в среднем через 3–4 нед после начала лечения [30]. Препарат Хондрогард®<sup>1</sup> применяется в виде раствора для в/в и внутрисуставного (в/с) введения, содержит ХС натрия 100 мг/мл, отличается высокой степенью очистки (субстанция содержит 99,9% ХС на основе хрящей быка), стандартизирован по распределению как молекулярных масс (15–17 кДа), так и сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата). Проведенный ранее анализ препарата и его фармацевтической субстанции (CS-BIOACTIVE®, Биоиберики, С.А.У., Испания) позволил сформулировать молекулярно-физиологические механизмы действия Хондрогарда® при ОА с указанием соответствующих таргетных белков [30]. Надлежащее качество стандартизации препарата имеет большое значение для лечения пациентов с коморбидностью (АГ, патология почек, атеросклероз).

Ранее нами было проведено исследование эффективности, переносимости и безопасности Хондрогарда® при в/м введении у пациентов с ОА коленных суставов и коморбидностью [31], по данным которого уменьшение боли в суставах наблюдалось в среднем через 32,3±11,6 дня, что свидетельствовало о более быстром развитии эффекта, чем при использовании пероральных форм. Также было выявлено значимое улучшение суммарного индекса WOMAC и его отдельных показателей (боль, скованность, физическая функция). Более 75% пациентов, отметивших положительный эффект терапии, смогли уменьшить дозу или прекратить прием НПВП. Установлены хорошая переносимость и высокий профиль безопасности препарата: у большинства пациентов с СД (86%) уровень гликемии оставался стабильным до конца лечения, а у 2 (14%) отмечалось снижение содержания глюкозы. У всех пациентов с АГ показатели артериального давления значимо не менялись.

В 2020 г. был опубликован метаанализ 8 РКИ, суммировавший результаты применения Хондрогарда® у 771 пациента с ОА [32]. Данные метаанализа показали статистически значимое снижение боли по ВАШ в группе Хондрогарда® по сравнению с группой контроля (-28 мм против -11,6 мм; p=0,042), боли в покое (-20,1 мм против -9,9 мм; p=0,05), в положении сидя или лежа (-15,5 мм против -7,6 мм; p=0,017) и боли при ходьбе (-28,2 мм против -17,0 мм; p=0,0495). Анализ динамики общего состояния пациентов по ВАШ, индексам Лекена и WOMAC обнаружил значимое улучшение клинического течения ОА. Положительная динамика на фоне применения этого препарата существенно улучшала КЖ, а частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с таковой в группе контроля.

Результаты клинических исследований указывают на преимущество комбинации в/с инъекций с последующим в/м введением препарата. В/с введение обеспечивает 100% поступление действующего вещества непосредственно в полость сустава. Эффективность и безопасность Хондрогарда® у пациентов с ОА коленных суставов (n=150) при его разных способах введения были оценены в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании [33]. Пациенты были разделены на две группы: одни получали в/м инъекции Хондрогарда® через день (первые 3 инъекции в дозе 100 мг/мл и далее в дозе 200 мг, всего 25 инъекций), другим препарат исходно вводил-

<sup>1</sup>ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

Динамика боли по ВАШ у пациентов двух групп  
Dynamics of pain according to VAS in patients of two groups

Визит	Группа R (в/м введение, n=75)	Группа N (в/м + в/с введение, n=75)	p**
0	62,16±11,2	63,43±9,7	Нз
1	62,88±10,44	63,92±9,42	Нз
2	51,84±10,96*	56,33±12,0*	0,016
3	44,45±10,82*	42,92±15,19*	Нз
4	33,08±12,03*	29,53±14,06*	Нз
5	21,88±13,24*	16,81±13,49*	0,008

**Примечание.** \* –  $p < 0,0001$  по сравнению с нулевым визитом; p\*\* – различия между группами; Нз – незначимые различия.

**Note.** \* –  $p < 0,0001$  compared to the visit zero; p\*\* – differences between groups; Нз – insignificant differences.

ся в/с (5 инъекций в целевой сустав по 200 мг с перерывом в 3 дня между введениями), а затем в/м. Дополнительно все участники исследования принимали мелоксикам 15 мг/сут. При сравнении двух режимов введения интенсивность боли по ВАШ к концу лечения была значимо ниже в группе комбинированного применения Хондрогарда® (см. таблицу).

Оценка боли по опроснику MPQ (McGill Pain Questionnaire), разработанному для определения сенсорных и аффективно-эмоциональных характеристик боли, не выявила значимых различий между группами. Также между группами не обнаружено значимых различий по динамике общего индекса WOMAC и его компонентов (боли, скованности и физической функции). В ходе терапии серьезных НЯ не зарегистрировано.

Всем пациентам в начале и в конце исследования были выполнены клинический, биохимический анализы крови, мочи и коагулограмма, электрокардиография (ЭКГ). Не наблюдалось клинически значимых отклонений лабораторных показателей, данных ЭКГ и витальных функций.

Таким образом, в работе продемонстрирована высокая эффективность (значимое снижение болевого синдрома, скованности, улучшение функционального состояния коленных суставов) и хороший профиль безопасности препарата при ОА и коморбидности. Однако более быстрое и выраженное снижение боли отмечено при комбинированном лечении (в/с и в/м) по сравнению с в/м введением, что позволяет рекомендовать такую комбинацию для улучшения результатов терапии ОА [33].

В.И. Паникар и соавт. [34] оценили эффективность и безопасность Хондрогарда® при коксартрозе. Целью исследования была разработка персонализированной программы реабилитации, направленной на повышение возрастной жизнеспособности (ВЖ), улучшение антиоксидантного статуса (АОС), уменьшение боли и улучшение КЖ у пациентов старшего возраста с ОА. Исследование состояло из двух частей. В первой его части для оценки резервных показателей организма был проведен сравнительный анализ ВЖ (тест Махнача), гериатрического статуса и АОС. На основании полученных данных была разработана персонализированная программа реабилитации. Вторая часть исследования была посвящена оценке ее эффективности. Было выполнено дополнительное сравнительное трехмесячное исследование динамики ВЖ,

АОС, боли по ВАШ в ТБС и КЖ (по SF-36) у 114 пациентов с коксартрозом. Показано, что программа реабилитации, включавшая курсовое назначение Хондрогарда®, по сравнению со стандартной терапией ОА статистически значимо улучшала ВЖ, АОС, КЖ и уменьшала боль в ТБС ( $p < 0,05$ ). Таким образом, персонализированная программа реабилитации оказывала комплексное положительное влияние на боль, КЖ, ВЖ и АОС у пациентов старших возрастных групп с ОА. Переносимость препарата была хорошей, серьезных НЯ не выявлено.

В 2021 г. в мультидисциплинарном консенсусе были обсуждены место и роль парентеральной формы ХС в те-

рапии ОА на основании анализа доказательной базы его эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с коморбидностью и вторичным ОА крупных суставов [12]. Было сделано заключение, что парентеральная форма ХС (Хондрогард®) для в/м и в/с введения имеет ряд фармацевтических и клинических преимуществ, что позволяет рекомендовать препарат для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА, в частности у пациентов с относительными и абсолютными противопоказаниями для терапии НПВП. Рекомендовано включение Хондрогарда® в схему лечения вторичного ОА крупных суставов на всех стадиях развития, в первую очередь на ранней стадии и в первые 6 мес после операции эндопротезирования ТБС или коленного сустава, с целью защиты суставного хряща в условиях повышенной функциональной нагрузки на суставы контралатеральной конечности.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать следующие выводы:

- эффективность и безопасность парентерального применения препаратов ХС зависит от степени очистки и стандартизации соответствующих фармацевтических субстанций;
- Хондрогард® обладает высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) субстанции и солидной доказательной базой, включая данные мета-анализа;
- ХС рекомендован для лечения ОА международными и российскими экспертами, АРР, консенсусом экспертов и включен в клинические рекомендации Минздрава России (2020) по хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста;
- Хондрогард® – эффективное средство лечения ОА с высоким профилем безопасности у больных с коморбидностью;
- парентеральная форма Хондрогарда® для в/м и в/с введения имеет ряд фармацевтических и клинических преимуществ и может быть рекомендована для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА у пациентов с коморбидностью, в том числе с абсолютными и относительными противопоказаниями для назначения НПВП.

1. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25. doi:10.1016/j.berh.2005.09.007
2. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11-7. [Galushko EA, Bol'shakova TYu, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to the data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11-7. (In Russ.)].
3. Лила АМ, Лила ВА. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. 2017;96(4):387-92. [Lila AM, Lila VA. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i sanitariya*. 2017;96(4):387-92. (In Russ.)].
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12. doi: 10.1093/rheumatology/39.suppl\_2.3.
5. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996 Apr;74(2):A1-7. doi: 10.1038/icb.1996.32.
6. Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шаропова ЕП и др. Оценка эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов. Тезисы VI Съезда ревматологов России. Москва; 2013. С. 152-3. [Strebkova EA, Solov'eva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the effectiveness of drug and non-drug therapy of obesity in patients with osteoarthritis of the knee joints. In: *Tezisy VI S'ezda revmatologov Rossii* [Theses of the VI Congress of Rheumatologists of Russia]. Moscow; 2013. P. 152-3].
7. He Y, Li Z, Alexander PG, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)*. 2020; 9(8):194. doi:10.3390/biology9080194
8. Ward PD, Thibault SL, Gray SD. Hyaluronic acid: its role in voce. *J Voice*. 2002 Sep;16(3):303-9. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00101-7
9. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Aleksееva 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
10. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
11. 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.
12. 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 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
13. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. Русский медицинский журнал. 2021;(6):68-74. [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. The place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: a multidisciplinary consensus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(6):68-74. (In Russ.)].
14. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):1916-26. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1916::AID-ANR2>3.0.CO;2-I.
15. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
16. Alaeddine N, Olee T, Hashimoto S, et al. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum*. 2001 Jul;44(7):1633-43. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1633::AID-ART286>3.0.CO;2-Z.
17. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
18. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
19. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(Suppl A):130.
20. Eugenio-Sarmiento RM, Vanapat DHD, Salido EJ. The efficacy of chondroitinsulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(Suppl A):139.
21. Schneider H. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum. *Open Rheumatol J*. 2012;6:183-9. doi: 10.2174/1874312901206010183. Epub 2012 Jul 25.
22. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
23. Beaudart C, Lengelle 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
24. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
25. Клинические рекомендации МЗ РФ 2020 г. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. Chronic pain in elderly and senile patients].
26. Lee YH. Chondroitin sulfate is superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 9. pii: annrhumdis-2017-212452. doi: 10.1136/annrhumdis-2017-212452. [Epub ahead of print].
27. Алексеева ЛИ, Архангельская ГС, Давыдова АФ и др. Отдаленные результаты применения структума (по материалам многоцентрового исследования). Терапевтический архив. 2003;(9):82-6. [Aleksееva LI, Arkhangel'skaya GS, Davydova AF, et al. Long-term results of the use of structum (based on the materials of a multicenter study). *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;(9):82-6. (In Russ.)].
28. Торшин ИЮ, Лила АМ, Лиманова ОА, Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(1):23-34. [Torshin IYu, Lila AM, Limanova OA, Gromova OA. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in osteoarthritis in combination with kidney and urinary system pathology. *Farmakoekonomika*.

- Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):23-34. (In Russ.).
29. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2021; 14(1):51-62.
- [Gromova OA, Torshin IYu, Zaichik BTs, et al. About the differences in the standardization of medicines based on extracts of chondroitin sulfate. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):51-62. (In Russ.)]. doi: 10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021
30. Ли́ла АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97.
- [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3): 88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
31. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. *Фарматека*. 2017;(7):46-51.
- [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Farmateka*. 2017;(7):46-51. (In Russ.)].
32. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399-410.
- [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):399-410. (In Russ.)].
33. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутриартрозном и внутримышечном) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2018;12(2):44-9.
- [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA. 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
34. Паникар ВИ, Коршун ЕИ, Аникин СГ и др. Персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с остеоартритом. *Современная ревматология*. 2021;15(3):69-74.
- [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-69-74

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.05.2021/9.07.2021/13.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (№ НИОКТР АААА-Ф19-119021190150-6).

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic «Development of methods of complex therapy for diseases of the musculoskeletal system» (№АААА-Ф19-119021190150-6).

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.

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-6881-9827>

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

## Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой»

Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Соловьёв С.К.<sup>3</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва; <sup>3</sup>АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва

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

<sup>3</sup>Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А

28 апреля 2021 г. состоялось заседание Совета экспертов с участием ведущих специалистов в области ревматических заболеваний, на котором обсуждались подходы к терапии пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Рассматривались вопросы оказания медицинской помощи пациентам с СКВ и их маршрутизации, основные положения российских и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с СКВ, а также роль интерферона (ИФН) типа I в патогенезе заболевания. Отмечено, что ведение пациентов с СКВ требует мультидисциплинарного подхода. Основой терапии является применение глюкокортикоидов (ГК), иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций. Но длительное использование ГК у пациентов с СКВ приводит к тяжелым осложнениям. Достичь наибольшего эффекта и предотвратить развитие необратимых органических поражений, связанных с СКВ, позволяет раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время доступны данные об эффективности и безопасности ингибитора ИФН типа I анифролумаба, полученные в трех клинических исследованиях. В ходе обсуждения был сформулирован клинический профиль пациента с СКВ, которому показано назначение терапии ГИБП. По мнению экспертов, применение ингибитора ИФН типа I в рутинной клинической практике может улучшить исходы заболевания как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; терапия; ингибитор интерферона типа I.

**Контакты:** Александр Михайлович Ли́ла; [amlila@mail.ru](mailto:amlila@mail.ru)

**Для ссылки:** Ли́ла АМ, Соловьёв СК, Попкова ТВ. Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой». Современная ревматология. 2021;15(4):126–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-126-128

## Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus»

Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Soloviev S.K.<sup>3</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; <sup>3</sup>JSC Group of companies MEDSI, Moscow

<sup>1</sup>Kashirskoye shosse, 34A, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>3A, Gruzinskiy Lane, Moscow 123056, Russia

On April 28, 2021, a meeting of the Council of Experts was held with the participation of the leading experts in the field of rheumatic diseases, approaches to the treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) were discussed. The issues of medical care for patients with SLE and their routing, key points of Russian and international clinical guidelines for the management of patients with SLE, as well as the role of interferon (IFN) type I in the pathogenesis of the disease were discussed. It is noted that the management of patients with SLE requires a multidisciplinary approach. The basis of therapy is the use of glucocorticoids (GC), immunosuppressive drugs and their combinations. But long-term use of GC in patients with SLE leads to severe complications. Early prescription of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) allows to achieve the greatest effect and prevent the development of irreversible organ damage associated with SLE. Currently data from three clinical trials on the efficacy and safety of the type I IFN inhibitor anifrolumab are available. During the discussion, experts defined the clinical profile of a patient with SLE, for whom administration of bDMARD therapy is indicated. According to experts, the use of a type I IFN inhibitor in routine clinical practice can improve disease outcomes in both short and long term.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; therapy; type I interferon inhibitor.

**Contact:** Alexander Mikhailovich Leela; [amlila@mail.ru](mailto:amlila@mail.ru)

**For reference:** Lila AM, Soloviev SK, Popkova TV. Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus». Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(4):126–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-126-128

28 апреля 2021 г. в online-формате состоялось заседание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие специалисты в области ревматических заболеваний: д.м.н., профессор А.М. Лиля, д.м.н., профессор С.К. Соловьев, д.м.н. Т.В. Попкова, д.м.н., профессор Т.М. Решетняк, д.м.н. А.С. Авдеева, к.м.н. Е.А. Асеева, д.м.н., профессор Е.В. Зонова, к.м.н. Т.А. Панафидина, к.м.н. А.В. Торгашина. Целью заседания было обсуждение подходов к терапии пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), в частности перспектив применения нового моноклонального антитела – ингибитора интерферона (ИФН) типа I.

Были рассмотрены следующие вопросы:

- оказание медицинской помощи пациентам с СКВ, в том числе особенности их маршрутизации;
- основные положения российских и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с СКВ;
- роль ИФН типа I в патогенезе СКВ. Результаты клинических исследований II и III фазы ингибитора ИФН типа I анифролумаба в терапии СКВ.

СКВ – хроническое аутоиммунное заболевание, которое поражает многие органы и системы организма и характеризуется широким спектром клинических проявлений. Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения [1]. Медико-социальная значимость заболевания определяется преимущественным поражением женщин (до 90%) молодого трудоспособного возраста, ранней инвалидизацией и существенным снижением качества жизни, проблемами планирования семьи [1]. Ведение пациентов с СКВ требует мультидисциплинарного подхода. Помимо квалифицированной помощи, оказываемой ревматологами, терапевтами, нефрологами, неврологами и врачами других специальностей, эти пациенты остро нуждаются в правовой, социальной и информационной поддержке.

Несмотря на ряд нерешенных вопросов, связанных с диагностикой и лечением СКВ, в медицинском сообществе проблема СКВ обсуждается не так часто. Основой терапии СКВ является применение глюкокортикоидов (ГК), иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций, что способствует уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [2]. Однако длительное использование ГК при СКВ приводит к негативным последствиям, нередко сопоставимым по тяжести с основным заболеванием. В отличие от некоторых ревматических заболеваний, при СКВ имеется ограниченный набор терапевтических опций, включающих инновационные таргетные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Раннее назначение ГИБП при СКВ позволяет достичь наибольшего эффекта и предотвратить развитие необратимых органных поражений, связанных с основным заболеванием. Появление инновационных высокотехнологичных методов лечения и более широкое их применение могут обеспечить стойкое снижение активности заболевания и дозы ГК, вплоть до их отмены, а также значимо повысить качество жизни пациентов с СКВ.

Патогенетическая роль ИФН типа I в развитии СКВ хорошо известна [3]. Препарат анифролумаб – первое в своем классе моноклональное антитело, ингибитор ИФН

типа I, эффективность и безопасность которого оценивалась при среднетяжелой и тяжелой СКВ без поражения ЦНС и люпус-нефрита. В настоящее время доступны данные об эффективности и безопасности препарата, полученные в трех клинических исследованиях: исследовании II фазы – MUSE и двух клинических исследованиях III фазы – TULIP-1 и TULIP-2, в каждом из которых основной период наблюдения составлял 52 нед [4–6]. Согласно данным регистрационного исследования III фазы TULIP-2, анифролумаб превосходил плацебо по нескольким конечным точкам эффективности, включая общую активность заболевания (ответ по композитному критерию BICLA – Based Composite Lupus Assessment – на 52-й неделе наблюдения), кожные проявления, стойкое снижение дозы ГК [4]. Профиль безопасности анифролумаба был сопоставим с таковым плацебо, наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфекции верхних дыхательных путей и опоясывающий лишай в виде кожных высыпаний [4, 5].

#### Советом экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- Более раннее и широкое назначение ГИБП при СКВ позволяет достичь наибольшего эффекта данной терапии, предотвратить развитие необратимого повреждения органов и снизить частоту НЯ на фоне длительного применения ГК за счет снижения их дозы или полной отмены. При определенных показаниях ГИБП могут быть первой линией терапии в дебюте заболевания.

- Существует необходимость поиска и внедрения в клиническую практику биологических маркеров предикторов эффективности таргетной терапии СКВ с целью разработки персонализированного подхода к лечению.

- Для получения наибольшего эффекта и снижения риска НЯ применяемых препаратов должен быть сформулирован клинический профиль/профили пациентов, в соответствии с которыми будет осуществляться персонализированный подбор терапии.

- «Портрет» пациента с СКВ без жизнеугрожающих проявлений, которому показано назначение ГИБП: рецидивирующее течение заболевания, высокая иммунологическая активность, поражение суставов и кожи, полисерозит, высокий риск развития необратимого поражения органов, невозможность снижения дозы ГК <7,5 мг/сут.

- Принимая во внимание данные об эффективности и безопасности терапии ингибитором ИФН типа I при активной СКВ, можно предположить, что применение анифролумаба в рутинной клинической практике позволит улучшить исходы заболевания как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, в том числе с учетом возможности снижения дозы/отмены ГК.

#### Резолюция Совета экспертов:

1. Первый ингибитор ИФН типа I представляет собой перспективный метод лечения СКВ без тяжелого поражения почек и ЦНС, позволяющий реализовать персонализированный подход к ведению пациентов с данным заболеванием.

2. Наилучшие результаты при назначении ингибитора ИФН типа I анифролумаба могут быть достигнуты у пациентов с СКВ без тяжелого поражения почек и ЦНС, с рецидивирующим течением, поражением суставов и кожи, вы-

сокой иммунологической активностью, невозможностью снижения дозы ГК.

3. Целесообразно проведение наблюдательного исследования для поиска предикторов эффективности таргет-

ной терапии СКВ с целью разработки персонализированного подхода к выбору метода лечения в рутинной клинической практике.

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

1. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
2. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. The strategy of treating systemic lupus erythematosus «until the goal is reached» (Treat-to-Target SLE). Recommendations of the international working group and comments of Russian experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(1):9–16. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–61. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with interferon type I: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;55(4):452–61. (In Russ.)].
4. Morand EF, Furie R, Tanaka I, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16; 382(3):211–21. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
5. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e208–e219. doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1
6. Furie RA, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376–86. doi: 10.1002/art.39962.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
8.06.2021/23.07.2021/26.07.2021

**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.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>  
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

## Эрелзи® – биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резолуция Совета экспертов)

Мазуров В.И.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>2,3</sup>, Коротаева Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

<sup>1</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>2</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

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

Внедрение в клиническую практику биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно расширило доступность генно-инженерной биологической терапии для широкого круга больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями.

В 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый биоаналог этанерцепта – препарат Эрелзи®. 22 мая 2021 г. состоялось междисциплинарное заседание Совета экспертов, посвященное использованию Эрелзи® для лечения ревматических заболеваний и псориаза. В заседании участвовали ведущие российские ревматологи и дерматологи. В резолюции Совета экспертов зафиксировано, что низкий иммуногенный потенциал Эрелзи®, данные рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики, указывают на возможность использования этого препарата при инициации терапии и переключении пациентов с других ГИБП в случае потери их эффективности и/или развития нежелательных реакций.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; псориаз; биоаналоги генно-инженерных биологических препаратов; этанерцепт; Эрелзи®.

**Контакты:** Татьяна Викторовна Коротаева; [tatianakorotaeva@googlemail.com](mailto:tatianakorotaeva@googlemail.com)

**Для ссылки:** Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Коротаева ТВ. Эрелзи® – биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резолуция Совета Экспертов). Современная ревматология. 2021;15(4).129–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131

### **Erelzi® – biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel)**

**Mazurov V.I.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>2,3</sup>, Korotaeva T.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>1</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Introduction of biosimilars of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) into clinical practice has significantly expanded the availability of bDMARD therapy for a wide range of patients with chronic immuno-inflammatory diseases.

In 2020, the first biosimilar etanercept Erelzi®, was registered in the Russian Federation. On May 22, 2021, an interdisciplinary Expert panel meeting was held on the use of Erelzi® for the treatment of rheumatic diseases and psoriasis. The leading Russian rheumatologists and dermatologists participated in this meeting. In the resolution of the Expert panel, it was stated that according data from randomized clinical trials and real clinical practice and due to low immunogenic potential of Erelzi, it can be used in initial therapy and in switching from other bDMARDs therapy in patients, who develop adverse reactions or face loss of their therapy effectiveness.

**Key words:** rheumatic diseases; psoriasis; biosimilars of biological disease-modifying antirheumatic drugs; etanercept; Erelzi®.

**Contact:** Tatiana Viktorovna Korotaeva; [tatianakorotaeva@googlemail.com](mailto:tatianakorotaeva@googlemail.com)

**For reference:** Mazurov VI, Lila AM, Korotaeva TV. Erelzi® – biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4).129–131.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131

22 мая 2021 г. состоялось междисциплинарное заседание Совета экспертов, посвященное использованию биоаналога этанерцепта (ЭТЦ) – Эрелзи® в лечении ревматических заболеваний и псориаза. В заседании участвовали:

**В.И. Мазуров** (председатель), академик РАН, д.м.н., профессор, проректор по клинической работе, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

**А.М. Лица** (сопредседатель), 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», Москва;

**Т.В. Коротаева** (секретарь), д.м.н., руководитель лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

**T. Kvien**, Professor emeritus, Advisor Department of Rheumatology University of Oslo;

**Л.С. Круглова**, д.м.н., проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

**Н.В. Чичасова**, д.м.н., профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва;

**Е.А. Галушко**, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

**С.П. Якупова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Минздрава Республики Татарстан, Казань;

**Е.А. Трофимов**, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;

**Э.Н. Оттева**, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, заведующая ревматологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева», главный внештатный специалист ревматолог Дальневосточного федерального округа, Хабаровск;

**А.Л. Бакулев**, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, заместитель главного врача по лечебной работе Клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

**С.К. Зырянов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный внештатный специалист – эксперт по клинической фармакологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Центральному федеральному округу, Москва.

#### Были рассмотрены следующие вопросы:

- концепция биоаналога: качество производства, вариативность химической структуры. Сопоставимость биоаналога и референтного препарата по эффективности, безопасности, иммуногенности;
- позиция российского законодательства и медицинского сообщества в отношении таких понятий, как взаимозаменяемость, переключение и замещение препаратов. Международный опыт немедицинского переключения на биоаналоги;
- сравнительный анализ международных и российских клинических рекомендаций и перспективы применения ЭТЦ в терапии пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и псориазом;
- результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) препарата Эрелзи® в терапии ревматоидного артрита – РА (EQUIRA) и псориаза среднетяжелой степени (EGALITY), а также данные реальной клинической практики;
- рекомендации, касающиеся терапевтической ниши Эрелзи® и клинического профиля пациента, которому показано такое лечение.

Внедрение в клиническую практику биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно расширило доступность данного вида терапии для широкого круга больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями (ИВЗ). По данным аналитического агентства Headway, в 2018 г. в Российской Федерации в результате появления биоаналогов дополнительно смогли получить терапию ГИБП 1500 пациентов с РА.

Ввиду неизбежных отличий в производственных процессах профиль качества биоаналогов и референтных био-препаратов не может быть строго идентичным. Возможны расхождения в химической структуре активного вещества, что связано с его посттрансляционными модификациями, а также присоединением различных функциональных групп, которые могут влиять на аффинность связывания с мишенью, фармакокинетику, функциональную способность Fc-фрагмента и иммуногенность препарата.

В рекомендациях по применению биоаналогов при РЗ, основанных на согласованном мнении экспертов, подчеркивается, что существенные различия в эффективности и безопасности между биоаналогами и оригинальными препаратами отсутствуют, в связи с чем создаются предпосылки для расширения показаний к их использованию. Российское законодательство также признает их взаимозаменяемыми, что позволяет этим препаратам на равных условиях участвовать в электронных торгах.

В настоящее время в мире для терапии ИВЗ наиболее широко применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα). Появление биоаналогов акцентировало внимание на иммуногенности препаратов с целью оценки возможных последствий терапии, особенно в результате переключений с оригинального препарата. ЭТЦ, в отличие от других иФНОα, являющихся моноклональными антителами, представляет собой растворимый рецептор к данному цитокину, соединенный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). Особенности химической структуры молекулы обуславливают ее низкую иммуногенность, причем у биоаналогов ЭТЦ частота образования противолечательных антител еще ниже (0–0,3%), и на сегодня

ня это наименьший показатель среди ГИБП различного спектра действия.

В 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый биоаналог ЭТЦ – Эрелзи®, выпускаемый на производственных площадках Швейцарии и Австрии. Регистрация препарата основывалась на результатах РКИ фазы III EQUIRA, посвященного оценке терапевтической эквивалентности Эрелзи® и оригинального ЭТЦ и включавшего 376 больных РА с недостаточным ответом на базисные противовоспалительные препараты. Было показано, что на протяжении 4, 12 и 24 нед определялась схожая клиническая эффективность Эрелзи® и оригинального ЭТЦ. В исследовании EQUIRA продемонстрирован сопоставимый профиль безопасности препарата на самом отдаленном временном отрезке (48-й неделе): не было выявлено каких-либо дополнительных нежелательных явлений или снижения эффективности при переключении с референтного препарата.

Клиническая эквивалентность Эрелзи® также была подтверждена в рамках РКИ фазы III EGALITY, которое включало три переключения между референтным препаратом и биоаналогом у 531 больного псориазом среднетяжелой степени.

Результаты двух клинических исследований показали, что, несмотря на схожесть клинического эффекта двух препаратов, Эрелзи® отличает более чем двукратное снижение частоты возникновения реакций в месте инъекции по сравнению с референтным оригинальным препаратом (EGALITY: 13% против 38% и EQUIRA: 7,0% против 18,4% соответственно для Эрелзи® и референтного ЭТЦ). В обоих РКИ у препарата Эрелзи® отмечен более низкий иммунотенный потенциал, что важно для длительной терапии хронических ИВЗ.

Обсервационные программы показывают высокий уровень выживаемости терапии Эрелзи®: через 6 мес на терапии оставалось 89% пациентов, несмотря на несколько последовательных переключений.

**В ходе дискуссии и обсуждения проекта резолюции экспертами единогласно были приняты следующие решения:**

1. Довести до сведения главных внештатных специалистов ревматологов и дерматологов Минздрава России, федеральных округов и территориальных субъектов Российской Федерации, что 14 декабря 2020 г. был зарегистрирован биоаналог ЭТЦ (Эрелзи®) по следующим показаниям: РА, псориатический артрит, аксиальная форма спондилоартрита (анкилозирующий спондилит, дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита), псориаз, ювенильный идиопатический артрит.

2. Рекомендовать Эрелзи® для больных с ИВЗ в следующих клинических ситуациях: неэффективность одного или нескольких ИФНОα; риск развития тяжелого инфекционного заболевания; риск возникновения оппортунистических инфекций; отягощенный эпидемиологический анамнез по туберкулезу или пребывание в эндемичных по этой инфекции районах; период после проведенного превентивного лечения туберкулезной инфекции; гепатит С; неэффективность или непереносимость терапии метотрексатом, а также отсутствие условий для внутривенного введения препарата.

3. ЭТЦ (Эрелзи®) включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и может быть рекомендован для государственных закупок, проводимых с целью обеспечения отдельных категорий граждан, а также пациентов, проходящих лечение в условиях стационара.

4. Учитывая данные РКИ и реальной клинической практики, допускается использование Эрелзи® при инициации терапии и переключении пациентов с других ГИБП в случае потери их эффективности и/или развития нежелательных реакций.

5. В инструкции по медицинскому применению препарата Эрелзи® следует скорректировать формулировку показания «дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита» на «нерентгенологический аксиальный спондилоартрит».