

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

2021;15(5)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

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

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

Современная ревматология. 2021;15(5):1–127

Подписано в печать 15.10.2021

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(5)

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. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Лиля А.М.

Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он?	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеева А.С., Четина Е.В., Маркова Г.А., Насонов Е.Л.

Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты)	12
---	----

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

«Экстракритериальные» антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные)	18
---	----

Скупневский С.В., Пухаева Е.Г., Бадтиева А.К., Руруа Ф.К., Батагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г.

Роль метаболического статуса лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита	26
--	----

Елисеев М.С., Желябина О.В., Новикова А.М., Чикина М.Н., Маркелова Е.И., Кириллова И.Г., Корсакова Ю.О., Кобрисева А.А.

Распространенность субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом (пилотное исследование)	33
---	----

Есаян М.С., Селифанова Е.И., Маргарян Э.Г., Бекетова Т.В.

Состояние микрофлоры полости рта у пациентов с системной склеродермией	39
--	----

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Дёмина А.Б., Андрианова И.А.

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности	44
---	----

Кожневникова П.О., Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Глухова С.И., Лиля А.М.

Определение точности оценки риска возникновения остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом с использованием прогностической модели, разработанной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и алгоритма FRAX	51
--	----

Нестеренко В.А., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е., Роскидайло А.А., Амирджанова В.Н., Нурмухаметов М.Р., Лиля А.М.

Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике	57
--	----

Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В., Феклистов А.Ю.

Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность	62
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики	68
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Аронова Е.С., Белов Б.С.

Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай)	76
---	----

Галушко Е.А., Алексеева А.В., Серикова Г.В., Семашко А.С.

Ранний артрит как ревматологический хамелеон: описание клинического случая	80
--	----

Черёмушкина Е.В., Елисеев М.С., Желябина О.В.

Поражение шейного отдела позвоночника при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (описание клинического случая)	85
---	----

Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Кортаева Т.В.

Опыт применения гуселькумаба в лечении больных псориатическим артритом в реальной клинической практике	89
--	----

ОБЗОРЫ

Нурбаева К.С., Решетняк Т.М., Лиля А.М.

Нетоз в патогенезе антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки	96
---	----

Коваленко П.С., Колганова Н.И., Дыдыкина И.С., Кожневникова П.О., Бланк М.Ю.

Локальная и генерализованная потеря костной ткани при ревматоидном артрите	103
--	-----

Егорова О.Н., Белов Б.С., Сажина Е.Г.

Применение ботулинического токсина типа А при ревматических заболеваниях	108
--	-----

Лиля А.М., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Семенов В.А., Громова О.А.

Фармакоинформационные исследования хондропротекторов	114
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях	121
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Gordeev A.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G., Lila A.M.

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it?	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Avdeeva A.S., Chetina E.V., Markova G.A., Nasonov E.L.

Expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy (preliminary results)	12
--	----

Cheldieva F.A., Reshetnyak T.M., Cherkasova M.V., Lila A.M.

Extra criterial antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data)	18
--	----

Skupnevsky S.V., Pukhaeva E.G., Badtiev A.K., Rurua F.K., Batagova F.E., Farnieva Zh.G.

The role of the metabolic status of lymphocytes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis	26
---	----

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Novikova A.M., Chikina M.N., Markelova E.I.,

Kirillova I.G., Korsakova Yu.O., Kobriseva A.A.

The prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study)	33
--	----

Yesayan M.S., Selifanova E.I., Margaryan E.G., Beketova T.V.

The state of the oral microflora in patients with systemic sclerosis	39
--	----

Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Ilyinykh E.V., Demina A.B., Andrianova I.A.

Use of inhibitors of tumor necrosis factor α in women with ankylosing spondylitis during pregnancy	44
---	----

Kozhevnikova P.O., Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Glukhova S.I., Lila A.M.

Determination of the accuracy of osteoporotic fractures risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using the prognostic model, developed at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, and the FRAX algorithm	51
---	----

Nesterenko V.A., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Roskidailo A.A.,

Amirdzhanova V.N., Nurmukhametov M.R., Lila A.M.

Evaluation of the effectiveness of intra-articular administration of highly purified hyaluronic acid in knee osteoarthritis in real clinical practice	57
---	----

Toroptsova N.V., Efremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu.

Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety	62
--	----

CLINICAL GUIDELINES

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

Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners	68
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Aronova E.S., Belov B.S.

Polyarthritis associated with COVID-19 (clinical case)	76
--	----

Galushko E.A., Alekseeva A.V., Serikova G.V., Semashko A.S.

Early arthritis as a rheumatological chameleon: a description of a clinical case	80
--	----

Cheremushkina E.V., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Cervical vertebrae affection in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (description of a clinical case)	85
---	----

Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

Experience of guselkumab usage in the treatment of patients with psoriatic arthritis in real clinical practice	89
--	----

REVIEWS

Nurbaeva K.S., Reshetnyak T.M., Lila A.M.

Netosis in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus	96
---	----

Kovalenko P.S., Kolganova N.I., Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O., Blank M.Yu.

Local and generalized bone loss in rheumatoid arthritis	103
---	-----

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

Use of botulinum toxin type A in rheumatic diseases	108
---	-----

Lila A.M., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Semenov V.A., Gromova O.A.

Pharmacoinformation studies of chondroprotectors	114
--	-----

INFORMATION

Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases	121
--	-----

Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он?

Гордеев А.В.¹, Олюнин Ю.А.¹, Галушко Е.А.¹, Зоткин Е.Г.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Широкое внедрение в клиническую практику современных подходов к лечению ревматоидного артрита (РА), рациональное использование традиционных и таргетных противоревматических препаратов позволяют эффективно подавлять воспалительную активность, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни больных. Вместе с тем у части пациентов даже после повторной смены таргетных препаратов не удается добиться целевого уровня активности РА. Серьезные затруднения, возникающие при ведении таких пациентов, поставили вопрос о выделении особого варианта болезни — труднолечимого (difficult to treat, D2T) РА. Наличие разнообразных вариантов D2T РА и необходимость использования персонализированного подхода к терапии обосновывают создание специальных рекомендаций по ведению данной категории больных. Первым шагом к подготовке данных рекомендаций стало определение понятия D2T РА, недавно представленное рабочей группой EULAR. Оно предусматривает соответствие пациента трем критериям: 1) недостаточная эффективность проводимой терапии; 2) наличие активного симптоматического заболевания; 3) клиническое восприятие.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит; ремиссия; низкая активность; рефрактерность; патогенез.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it?

Gordeev A.V.¹, Olyunin Yu.A.¹, Galushko E.A.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

The widespread introduction into clinical practice of modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the rational use of traditional and targeted antirheumatic drugs can effectively suppress inflammatory activity, restrain the progression of the disease and improve the quality of life of patients. At the same time, in some patients, even after the repeated change of targeted drugs, it is not possible to achieve the target level of RA activity. Serious difficulties arising in the management of such patients raised the question of identifying a special variant of the disease — difficult-to-treat (D2T) RA. The presence of various variants of D2T RA and the need to use a personalized approach to therapy justify the creation of special recommendations for the management of this category of patients. The first step in preparing these recommendations was the definition of D2T RA recently presented by the EULAR working group. It includes three criteria: 1) insufficient effectiveness of the therapy; 2) the presence of an active symptomatic disease; 3) clinical perception.

Key words: difficult-to-treat rheumatoid arthritis; remission; low activity; refractoriness; pathogenesis.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся постепенно нарастающей деструкцией суставов и поражением внутренних органов. Распространенность РА, по разным данным, варьируется от 0,1% в сельских районах Африки до 5% среди индейцев, принадлежащих к народностям пима, чиппева и черноногих [1]. В развитых странах она колеблется от 0,5 до 1% [2]. Заболеваемость РА в России за 2015–2016 гг. составила 27,2 случая на 100 тыс. населения [3].

Широкое внедрение в клиническую практику современных подходов к лечению РА, рациональное использование традиционных и таргетных противоревматических пре-

паратов позволяют эффективно подавлять воспалительную активность, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни больных. Действующие рекомендации ориентируют врачей на достижение ремиссии или низкой активности РА и указывают на необходимость коррекции медикаментозной терапии в тех случаях, когда не удается достигнуть цели терапии [4]. К сожалению, у части пациентов даже смена таргетных препаратов не позволяет добиться целевого уровня активности.

Серьезные затруднения, возникающие при ведении таких пациентов, обуславливают необходимость выделения особого варианта болезни — труднолечимого (difficult to treat,

D2T) РА [5]. Для обозначения этой формы заболевания нередко используется термин «рефрактерный РА». Однако под рефрактерностью обычно понимают неэффективность лекарственных препаратов, имеющих хорошую биодоступность при приеме/введении максимально возможной дозы, позволяющей достичь желаемого эффекта, тогда как затруднения, возникающие при лечении РА, отнюдь не ограничиваются этой причиной. В ряде случаев выбору адекватной терапии препятствуют ее плохая переносимость, а также высокий риск развития неблагоприятных реакций, связанный с наличием коморбидных заболеваний. Кроме того, результат лечения во многом зависит от комплаентности больных, их готовности точно выполнять врачебные рекомендации. Рефрактерность к лечению обуславливает только часть неблагоприятных исходов, с которыми приходится сталкиваться при ведении больных РА. Она может быть зафиксирована в тех случаях, когда больной в течение достаточного времени в адекватных дозах получал современные препараты, направленные на подавление активного воспалительного процесса. Понятие «рефрактерность» подразумевает сохранение активного воспаления на фоне применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При этом необходимость постоянного применения умеренных или высоких доз глюкокортикоидов (ГК) также следует расценивать как признак рефрактерности к лечению.

В настоящее время эффективность медикаментозной терапии РА определяется ее способностью обеспечивать достижение ремиссии или низкой активности, которые оцениваются с помощью суммарных индексов [6]. Итоговые значения этих индексов далеко не всегда сочетаются с наличием объективных признаков воспаления, таких как припухлость суставов, повышение уровня СРБ или СОЭ. На результат оценки суммарных индексов активности РА большое влияние оказывают значения параметров, оцениваемых как самим больным, так и при его участии [7], которые у некоторых пациентов даже при достаточном подавлении воспаления могут отражать наличие существенного дискомфорта, обусловленного действием невоспалительных механизмов.

R.J.O. Ferreira и соавт. [8] проанализировали состояние 309 больных РА с целью диагностики ремиссии с использованием критериев ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology): число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 , число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/дл, общая оценка активности заболевания врачом (ООВ) ≤ 1 см, общая оценка больным состояния здоровья (ООБ) ≤ 1 см. Также ими было выделено состояние, близкое к ремиссии (СБР), при котором ей соответствовали все показатели, кроме ООБ. По данным исследования, ремиссии достигли лишь 9,4% больных РА, а СБР — 37,2%. Повышенное значение ООБ было связано с утомляемостью, болью, тревогой и функциональными нарушениями. Авторы пришли к выводу, что повышение суммарных индексов, обусловленное такими причинами, не может служить основанием для коррекции иммуносупрессивной терапии. В связи с этим было предложено выделять два самостоятельных компонента, определяющих статус больного, которые следует учитывать по отдельности при решении вопроса о коррекции терапии, —

это воспалительная активность РА и дискомфорт, связанный с заболеванием.

По данным P. Studenic и соавт. [9], более чем в половине случаев (52%) больные РА соответствовали 3 из 4 критериев ремиссии, при этом значение ООБ у 61% пациентов не подходило под определение ремиссии. У 67% больных, имевших ООБ >1 см, ООБ не превышала 1 см, а 25% из них соответствовали ремиссии по SDAI (Simplified Disease Activity Index). Эти данные позволяют выделить два основных варианта рефрактерности к терапии: рефрактерность, связанную с персистирующей воспалительной активностью (ВРФ) и рефрактерность, обусловленную невоспалительными механизмами (НВРФ), которые в ряде случаев могут сочетаться друг с другом. Однако с практической точки зрения их важно разграничивать, поскольку ВРФ диктует необходимость коррекции противовоспалительной терапии, а НВРФ требует иного подхода к лечению.

Общепринятые суммарные индексы, которые широко используются в клинической практике, дают стандартную комплексную характеристику уровня активности, но не позволяют уточнить, с чем конкретно связано его повышение в том или ином случае [10]. Также с их помощью не представляется возможным разграничить две указанные выше формы рефрактерности к лечению. Поэтому для характеристики статуса больного целесообразно использовать не только итоговые, но и исходные значения индексов. Y.C. Lee и соавт. [11], обследовав 169 больных РА, выделили три варианта патологических изменений. При первом варианте наблюдались низкие значения объективных показателей воспалительной активности, боли, утомляемости и психоэмоционального дистресса. При втором варианте низкие значения показателей воспалительной активности сочетались с высоким уровнем боли, утомляемости и психоэмоционального дистресса, тогда как при третьем варианте все указанные параметры имели высокие значения.

Сочетание низкой активности воспалительного процесса с высокими значениями параметров, оцениваемых пациентом, может быть причиной необоснованной смены лекарственных препаратов. Так, у части больных с клинической симптоматикой артрита при УЗИ суставов не обнаружено признаков воспаления, что подтверждает отсутствие веских оснований для усиления противовоспалительной терапии [12]. ЧПС, концентрация СРБ и развитие эрозивных изменений суставов считаются основными предикторами прогрессирования РА и его неблагоприятного исхода [13]. По-видимому, эти параметры могут быть использованы для разграничения ВРФ и НВРФ.

ВРФ может быть обусловлена особенностями патогенеза РА. Известно, что ГИБП, направленные на подавление различных цитокинов, участвующих в развитии заболевания, не всегда обладают сходными эффектами, в том числе в однородных по клиническим проявлениям группах больных. Это позволяет предположить, что РА представляет собой не единую нозологию, а синдром, при котором сходные клинические проявления могут иметь разные механизмы патогенеза [14]. Отличия могут быть связаны с генетическими особенностями, участием в развитии болезни многообразных факторов внешней среды (например, инфекции, курение), локализацией ключевых процессов, индуцирующих хроническое воспаление (например, полость рта, легкие, желудочно-кишечный тракт).

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Считается, что возникновение хронического воспалительного процесса, характерного для РА, обусловлено наследственной предрасположенностью, которая может быть реализована при воздействии определенных факторов окружающей среды, индуцирующих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, что, в свою очередь, приводит к развитию хронического аутоиммунного воспаления.

Генетические параметры определяют не только предрасположенность к заболеванию, но и в значительной мере тяжесть течения и скорость прогрессирования РА. Наиболее значимые для РА аллели относятся ко II классу главного комплекса гистосовместимости (HLA). Общий эпитоп, связанный с риском развития РА, обнаружен в третьем гипервариабельном регионе DR β -цепи. К числу основных факторов риска относятся *DRB*0401*, *DRB*0404*, *DRB*0101* и *DRB*1402*. Более 90% больных РА являются носителями как минимум одного из этих вариантов [15].

Однако на сегодняшний день данные, подтверждающие наличие генетических факторов, предрасполагающих к развитию ВРФ у больных РА, отсутствуют. Не исключено, что геномные исследования позволят идентифицировать генотипический признак, ответственный за формирование данного варианта болезни. В то же время следует учесть, что ВРФ может развиваться постепенно.

Результаты, полученные при лечении больных ранним РА, показывают, что хороший эффект, достигнутый в начале терапии, со временем нередко утрачивается [16]. В некоторых случаях этот феномен связан с формированием антител к препарату. Однако они встречаются лишь у части пациентов. По-видимому, ВРФ может быть опосредована эпигенетическими нарушениями, накапливающимися при хроническом артрите. Такие эпигенетические факторы, как метилирование ДНК, изменения микроРНК и длинной некодирующей РНК, могут возникать до лечения или развиваться под влиянием процессов старения и проводимой терапии, способствуя формированию ВРФ [17].

Не исключено, что при РА эпигенетические изменения обуславливают модификацию патогенетических механизмов. Так, метилирование ДНК существенно различалось у пациентов с ранней и поздней стадиями РА, а также у ответивших и не ответивших на терапию [18]. Эти данные не только демонстрируют роль метилирования при РА, но и отчасти объясняют гетерогенность течения болезни и существующие различия в эффективности терапии. Особенности метилирования ДНК, которые выявляются на разных стадиях и при разных субтипах РА, позволяют говорить об участии эпигенетических изменений в формировании варианта заболевания, резистентного к лечению.

При РА также были обнаружены изменения экспрессии микроРНК и длинной некодирующей РНК, которые служат эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и состояний клеток [19]. Лекарственные препараты и факторы окружающей среды, включая курение, могут способствовать возникновению эпигенетических изменений, обуславливающих резистентность к терапии. Считается, что между эпигенетическими изменениями и воспалительным процессом существует двусторонняя связь. При этом воспаление индуцирует эпигенетические изменения, которые, в свою очередь, могут модифицировать иммунный ответ, и наоборот [20].

Эпигенетические нарушения, по-видимому, способны опосредовать действие негенетических факторов риска и

участвовать в поддержании хронического течения воспалительного процесса. Вероятно, нарушение метилирования ДНК отчасти объясняет генетический риск, связанный с HLA, так как оно является одним из факторов, влияющих на экспрессию генов [21]. Хотя эпигенетические факторы могут поддерживать хронизацию воспаления, их роль в формировании ВРФ пока четко не определена.

Возникновению эпигенетических изменений при РА также могут способствовать соматические мутации, затрагивающие компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, участвующие в патогенезе РА. В частности, описаны соматические мутации CD8⁺ Т-клеток при раннем РА [22]. Эпигенетические и соматические мутации могут через курение влиять на формирование ВРФ. У курильщиков уровень метилирования ДНК может опосредовать влияние курения на rs6933349-генотип, приводя к образованию антител к цитруллинированным белкам [23].

Также следует учитывать, что у больных РА курение может индуцировать рефрактерность к лечению за счет невоспалительных механизмов. На это указывает существование независимой связи между курением и хронической болью [24]. Наличие у больных РА клинической симптоматики, непосредственно не связанной с хроническим воспалением, может быть обусловлено и рядом других факторов. Так, развитию НВРФ могут способствовать особенности восприятия боли, которые различаются у мужчин и женщин [25]. В частности, рефрактерный РА, не отличающийся по суставному счету, уровню СРБ и характеру рентгенологических изменений от соответствующих показателей у больных, находящихся в ремиссии, чаще встречается у молодых женщин [26].

Стойкая боль, которая отмечается у таких пациентов, не устраняется мощными противовоспалительными средствами и может быть связана с центральной сенситизацией, развивающейся при позднем назначении адекватной терапии [27]. Поэтому такая задержка может вызвать возникновение НВРФ. При проведении мультимодальной магнитно-резонансной томографии у больных РА было показано, что выраженные воспалительные изменения ассоциируются с увеличением количества связей между специфическими зонами головного мозга, а наличие таких связей является предиктором развития утомляемости, боли и когнитивной дисфункции [28].

В ряде случаев целевого уровня активности не удается достигнуть у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Стойкие артралгии у таких пациентов могут быть связаны с сопутствующим остеоартритом, а наличие депрессии отрицательно влиять на результат лечения РА [29]. К числу наиболее значимых для больных РА коморбидных заболеваний относятся кардиоваскулярная патология и остеопороз [30]. Сопутствующая патология, с одной стороны, может быть препятствием для назначения адекватной терапии, а с другой — существенно влиять на результат определения активности РА [31]. Результат лечения во многом зависит и от психологического статуса пациента. По данным В.В. Рыбаковой и соавт. [32], одним из важных факторов, определяющих недостаточную эффективность терапии, является низкий уровень жизнестойкости пациентов, неумение адекватно адаптироваться к стрессовой ситуации.

Наличие разнообразных вариантов D2T РА и необходимость использования персонифицированного подхода к ле-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

чению подчеркивают актуальность создания специальных рекомендаций по ведению данной категории больных. Первым шагом к разработке таких рекомендаций стало *определение понятия D2T РА*, недавно представленное рабочей группой EULAR [33]. Оно предусматривает соответствие пациента трем критериям: недостаточная эффективность проводимой терапии; наличие активного симптоматического заболевания и клиническое восприятие.

Первый критерий включает в себя неэффективность как минимум двух ГИБП или таргетных СБПВП (тсБПВП) с разными механизмами действия (если доступ к лечению не ограничивается социально-экономическими факторами) у пациента, который ранее без достаточного эффекта получал традиционные СБПВП. Если традиционные СБПВП противопоказаны, то неэффективность как минимум двух ГИБП или тсБПВП с разным механизмом действия является достаточным условием.

Второй критерий предусматривает наличие как минимум одного из следующих признаков: а) как минимум умеренная активность заболевания в соответствии с одним из валидированных суммарных индексов, включающих суставной счет (например, DAS28-СОЭ >3,2 или Clinical Disease Activity Index, CDAI >10); б) параметры (в том числе острофазовые показатели и данные инструментальных методов визуализации) и/или симптомы, указывающие на активность заболевания (связанную или не связанную с суставами); в) отсутствие возможности снизить дозу ГК (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон); г) быстрое рентгенологическое прогрессирование (изменение счета по методу Шарпа в модификации D. van der Heijde не менее чем на 5 единиц в год) с признаками активности заболевания или без них; д) хорошо контролируемое заболевание в соответствии с указанными выше параметрами, но сохранение симптомов РА, ухудшающих качество жизни.

Третий критерий предполагает, что врач и/или больной должны считать, что коррекция клинических и/или лабораторно-инструментальных проявлений болезни является

проблематичной. РА может расцениваться как D2T при наличии всех трех указанных критериев.

В настоящее время основой ведения больных РА является стандартизированный алгоритм, изложенный в международных и национальных рекомендациях по лечению данного заболевания и предусматривающий раннее назначение противоревматических препаратов с последующей регулярной коррекцией проводимой терапии в зависимости от полученных результатов. В большинстве случаев такая схема дает возможность эффективно контролировать воспалительную активность и сдерживать прогрессирование деструктивных изменений. Вместе с тем у ряда больных ее применение не позволяет поддерживать ремиссию или низкую активность РА.

Недостаточная эффективность терапии может быть вызвана разными факторами: индивидуальными особенностями течения заболевания, обуславливающими развитие резистентного к проводимой терапии воспалительного процесса, эпигенетическими изменениями, способными модифицировать течение хронического воспаления, воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, в частности курения, а также психологическими особенностями пациента. В целом, по нашему мнению, подобная ситуация может быть связана с рядом «особенностей»: ошибками лечения и мониторинга РА; индивидуальными свойствами организма; личностными характеристиками пациента и собственно ревматоидным воспалением.

Уже сегодня среди возможных субтипов D2T РА выделяют истинную, фармакокинетическую и ложноположительную рефрактерность. Каждому ее виду присущи свои специфические механизмы развития [34].

Таким образом, выделение особой формы заболевания — труднолечимого РА — и разработка общепринятых критериев, позволяющих идентифицировать таких пациентов, являются необходимыми условиями для дальнейшего изучения проблемы D2T РА и создания рекомендаций по ведению таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gabriel SE, Crowson CS. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. UpToDate April 2019. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis>.
- Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2622-7.
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15-21.
- [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015-2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71.
- [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: russian and international recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)].
- Nagy G, Roodenrys 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
- Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121-8.
- [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила 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.)].
- Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, et al. Suppressing Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Does Patient Global Assessment Blur the Target? A Practice-Based Call for a Paradigm Change. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):369-78. doi: 10.1002/acr.23284
- Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1702-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201519
- Лила АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7-13.
- [Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7-13. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
11. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2006-14. doi: 10.1002/art.38682.
 12. Emery P, Horton S, Dumitru RB, et al. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: the VEDERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Apr;79(4):464-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216539.
 13. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 23;19(1):68. doi: 10.1186/s13075-017-1266-4.
 14. Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):114. doi: 10.1186/ar4593.
 15. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15;117(10):801-6. doi: 10.7326/0003-4819-117-10-801.
 16. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (<4 months) versus early rheumatoid arthritis (>4 months and <2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):989-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201066.
 17. Nemptsova MV, Zaletaev DV, Bure IV, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet*. 2019 Jun 14;10:570. doi: 10.3389/fgene.2019.00570.
 18. Nair N, Plant D, Verstappen SM, et al; MATURA investigators. Differential DNA methylation correlates with response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1364-71. doi: 10.1093/rheumatology/kez411.
 19. Alivernini S, Kurowska-Stolarska M, Tolusso B, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2016 Sep 27;7:12970. doi: 10.1038/ncomms12970.
 20. Nakano K, Boyle DL, Firestein GS. Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*. 2013 Feb 1;190(3):1297-303. doi: 10.4049/jimmunol.1202572.
 21. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013 Feb;31(2):142-7. doi: 10.1038/nbt.2487.
 22. Savola P, Kelkka T, Rajala HL, et al. Somatic mutations in clonally expanded cytotoxic T lymphocytes in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2017 Jun 21;8:15869. doi: 10.1038/ncomms15869.
 23. Meng W, Zhu Z, Jiang X, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 29;19(1):71. doi: 10.1186/s13075-017-1276-2.
 24. Bendayan R, Cooper R, Muthuri SG. Lifetime cigarette smoking and chronic widespread and regional pain in later adulthood: evidence from the 1946 British birth cohort study. *BMJ Open*. 2018 Aug 29;8(8):e021896. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021896.
 25. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005 Sep;2(3):137-45. doi: 10.1016/s1550-8579(05)80042-7.
 26. Becede M, Alasti F, Gessl I, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):211-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.004.
 27. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:114-29. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.006.
 28. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Jun 8;9(1):2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0.
 29. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):439-48.
 - [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, et al. Factors affecting the effectiveness of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic pathology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):439-48. (In Russ.).]
 30. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
 31. Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезней — 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
 32. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. *Современная ревматология*. 2020;14(2):27-34.
 - [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34
 33. Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
 34. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:966-9. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212862

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.08.2021/25.09.2021/28.09.2021

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.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

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

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

Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты)

Авдеева А.С.¹, Четина Е.В.¹, Маркова Г.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — оценить экспрессию интерферон-стимулированных генов (ИСГ) — интерферонового (ИФН) «автографа» — у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и ее динамику на фоне анти-В-клеточной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных РА, получивших две инфузии биоаналога ритуксимаба (РТМ) Ацелбия® в суммарной дозе 1200 мг. Для оценки ИФН-«автографа» были отобраны пять генов: IFI44L, MX1, IFIT1, RSAD2, EPSTI1. Экспрессию IFI44L и IFIT1 определить не удалось по техническим причинам и в дальнейшем анализе учитывали три гена — MX1, EPSTI1, RSAD2. ИФН-«автограф» был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов (ИФН-score).

Результаты и обсуждение. Исходный уровень экспрессии MX1 — 11,48 (5,45–19,38), EPSTI1 — 12,83 (5,62–19,64), RSAD2 — 5,16 (2,73–10,4) и ИФН-score — 10,3 (5,18–17,12) у пациентов с РА были статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 1,26 (0,73–1,6); 1,06 (0,81–1,48); 0,93 (0,72–1,19) и 1,09 (0,92–1,42) соответственно ($p < 0,05$). Показатель ИФН-score был высоким у 15 (75%) больных, низким — у 5 (15%). Применение РТМ сопровождалось статистически значимым снижением активности заболевания и уровня острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) через 12 и 24 нед терапии ($p < 0,05$). В группе в целом, а также у пациентов с умеренным эффектом терапии или его отсутствием к 24-й неделе лечения отмечались повышение экспрессии RSAD2 ($p < 0,05$) и тенденция к повышению уровня ИФН-score ($p = 0,06$).

Заключение. У пациентов с РА выявлена повышенная экспрессия ИСГ по сравнению со здоровыми донорами. При удовлетворительном эффекте РТМ или его отсутствии наблюдается повышение экспрессии RSAD2 и ИФН-score. Полученные результаты могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания и персонализации терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерферон-стимулированные гены; интерфероновый «автограф»; активность заболевания; эффективность терапии.

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Для ссылки: Авдеева АС, Четина ЕВ, Маркова ГА, Насонов ЕЛ. Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты). Современная ревматология. 2021;15(5):12–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-12-17

Expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy (preliminary results)

Avdeeva A.S.¹, Chetina E.V.¹, Markova G.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the expression of interferon-stimulated genes (ISG) — interferon (IFN) signature — in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its dynamics during anti-B-cell therapy.

Patients and methods. We examined 20 patients with RA who received two infusions of the biosimilar rituximab (RTM) Acellbia® in a total dose of 1200 mg. Five genes were selected to evaluate IFN signature: IFI44L, MX1, IFIT1, RSAD2, EPSTI1. The expression of IFI44L and IFIT1 could not be determined for technical reasons, and further analysis included three genes — MX1, EPSTI1, RSAD2. IFN signature was calculated as the average value of the expression of three selected genes (IFN-score).

Results and discussion. The initial expression level of MX1 was 11.48 (5.45–19.38), EPSTI1 — 12.83 (5.62–19.64), RSAD2 — 5.16 (2.73–10.4) and IFN-score — 10.3 (5.18–17.12), in patients with RA it was statistically significantly higher than in healthy donors: 1.26 (0.73–1.6); 1.06 (0.81–1.48); 0.93 (0.72–1.19) and 1.09 (0.92–1.42), respectively ($p < 0.05$). The IFN-score was high in 15 (75%) patients, low in 5 (15%). The use of RTM was accompanied by a statistically significant decrease in disease activity and the level of acute phase parameters (ESR, CRP) after 12 and 24 weeks of therapy ($p < 0.05$). In the group as a whole, as well as in patients with a moderate effect of therapy or its absence, by the 24th week of treatment, an increase in the expression of RSAD2 ($p < 0.05$) and a tendency to an increase in the IFN-score level ($p = 0.06$) were observed.

Conclusion. In patients with RA, an increased expression of ISH was found compared to healthy donors. An increase in the expression of RSAD2 and IFN-score is observed both in patients with a satisfactory effect of RTM and with no effect. The obtained results can be important for predicting the course of the disease and personalizing therapy.

Key words: rheumatoid arthritis; interferon-stimulated genes; interferon signature; disease activity; the effectiveness of therapy.

Contact: Anastasiya Sergeevna Avdeeva; 9056249400@mail.ru

For reference: Avdeeva AS, Chetina EV, Markova GA, Nasonov EL. Expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy (preliminary results). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):12–17.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-12-17

Ревматоидный артрит (РА) относится к широкому кругу иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в основе развития которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям [1]. В последнее время считается, что в патогенезе ИВРЗ важную роль играют так называемые интерферопатии, т. е. нарушения регуляции продукции интерферонов (ИФН) 1-го типа. Оценка данных изменений может быть полезной для определения клинических фенотипов заболеваний, а также прогнозирования результатов терапии.

ИФН представляют собой группу молекул, оказывающих плейотропное действие на иммунную систему и осуществляющих связь между врожденными и адаптивными иммунными реакциями [2, 3]. Выделяют ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов, которые различаются по свойствам, структурным особенностям, а также продуцирующим их клеткам [3]. ИФН 1-го типа – самая многочисленная группа, включающая ИФН α , β , ω , ϵ , κ , из которых наиболее изучены ИФН α и β . К ИФН 2-го типа относят ИФН γ , а к ИФН 3-го типа – ИФН λ 1, λ 2, λ 3, λ 4. ИФН 1-го и 3-го типов активируют внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие иммунный ответ против вирусов и опухолей [2–5]. ИФН 1-го типа продуцируются в основном плазматоидными дендритными клетками (ДК) [3]. Плазматоидные ДК вырабатывают ИФН 1-го типа после взаимодействия вирусных антигенов или эндогенных нуклеиновых кислот с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) или толл-подобными рецепторами (TLR), преимущественно 7-го или 9-го типов [6]. ИФН 1-го типа действуют на все ядросодержащие клетки для подавления репликации вирусов, а также обладают иммуностимулирующими свойствами, в том числе связанными с индукцией созревания и активацией миелоидных ДК, поляризацией иммунного ответа по Th1-типу, активацией В-лимфоцитов, продукцией антител и переключением класса иммуноглобулинов [7–10]. Об активности ИФН 1-го типа обычно судят по экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ), которую называют ИФН-«автографом» [7–9, 11]. ИФН 2-го типа, в отличие от ИФН 1-го типа, вызывают экспрессию иных генов, продуцируемых главным образом НК-клетками и определенными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Основная роль ИФН 2-го типа заключается в регулировании некоторых аспектов иммунной реакции – фагоцитоза и презентации антигенов [11].

Важное значение гиперпродукции ИФН 1-го типа в патогенезе ИВРЗ подтверждается как на моделях ревматических заболеваний (РЗ) у лабораторных животных, так и у больных с наследственными моногенными заболеваниями со специфическим воспалительным фенотипом, которые в 2011 г. было предложено объединить в группу врожденных интерферопатий 1-го типа [12–14].

При РА ИФН 1-го типа потенциально могут стать прогностическими биомаркерами ответа на биологическую терапию. В ряде работ было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения ритуксимаба (РТМ) ассоциируется с хорошей эффективностью препарата [15, 16].

Цель настоящей работы – оценка экспрессии ИСГ у пациентов с РА и ее динамики на фоне анти-В-клеточной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», большинство из которых были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (медиана, Ме 39,5 мес), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с высокой активностью воспалительного процесса, II или III рентгенологической стадией, II функциональным классом (ФК), умеренными нарушениями жизнедеятельности (табл. 1). До начала анти-В-клеточной терапии пациенты получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе (Ме 15 [10; 17,5] мг) не менее 4 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным были проведены две инфузии биоаналога РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне продолжающейся терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности лечения использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Все пациенты при включении в исследование подписывали форму информированного согласия.

СОЭ определяли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ измеряли иммунофелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для оценки уровня СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Значение СРБ в сыворотке крови $\leq 5,0$ мг/л соответствовало норме. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуно-

ферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл)

Для оценки ИФН-«автографа» были проанализированы данные литературы и отобраны пять генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTI1*) экспрессия которых была изучена. Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» («ИнтерЛабСервис», Москва). Обратную-транскриптазную реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» («ИнтерЛабСервис», Москва). Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, USA): *IFI44L* (Hs00915292_m1), *MX1* (Hs00895608_m1), *IFIT1* (Hs01675197_m1), *RSAD2* (Hs00369813_m1), *EPSTI1* (Hs01566789_m1); β -актин использовали в качестве эндогенного контроля. При постановке ПЦР-РВ с обратной транскриптазой при каждом определении экспрессии каждого гена на планшет вносили комплементарную ДНК (кДНК) 20 контрольных лиц и кДНК больных РА, поэтому экспрессию в контроле исследовали при каждом определении [17].

По техническим причинам экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось и при дальнейшем анализе учитывали экспрессию трех генов — *MX1*, *EPSTI1*, *RSAD2*. ИФН-«автограф» рассчитывали как среднее значение экспрессии трех выбранных генов (ИФН-score). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде Ме с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. До начала терапии РТМ индексы DAS28 — 5,6 [4,9; 6,8], SDAI — 27,17 [23,08; 39,9] и CDAI — 26,6 [22,25; 37] соответствовали высокой активности РА. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 нед терапии ($p < 0,05$; табл. 2). К 24-й неделе лечения РТМ хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 5 пациентов, умеренный — у 12, эффект отсутствовал у 3 больных; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 4 (20%) больных, по SDAI ($\leq 3,3$) — у 2 (10%), по CDAI ($\leq 2,8$) — у 1 (5%). На 12-й неделе исследования число больных с 20% улучшением по

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА (n=20)
Table 1. Clinical and immunological characteristics of RA patients (n=20)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины/женщины	2 (10)/18(90)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,5 [20,0; 84,0]
Рентгенологическая стадия, n (%): I II III IV	2 (10) 13 (65) 4 (20) 1 (5)
ФК, n (%): I II III IV	4 (20) 11 (55) 5 (25) 0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	197,0 [83,2; 492,5]
IgM РФ, n (%): позитивный негативный	18 (90) 2 (10)
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП позитивный, n (%)	20 (100)
Примечание. HAQ — Health Assessment Questionnaire.	

критериям ACR составило 70%, ACR50 — 55% и ACR70 — 5%, на 24-й неделе — 75; 45 и 15% соответственно.

Исходный уровень экспрессии *MX1* — 11,48 [5,45; 19,38], *EPSTI1* — 12,83 [5,62; 19,64], *RSAD2* — 5,16 [2,73; 10,4] у пациентов с РА был статистически значимо выше по сравнению с таковым у здоровых доноров — 1,26 [0,73; 1,6], 1,06 [0,81; 1,48] и 0,93 [0,72; 1,19] соответственно ($p < 0,05$). Показатель ИФН-score у пациентов с РА также был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 10,3 [5,18; 17,12] и 1,09 [0,92; 1,42] соответственно ($p < 0,05$). ИФН-«автограф» был обнаружен у 15 (75%) пациентов и не отличался от показателей здоровых доноров у 5 (15%) больных.

К 24-й неделе лечения РТМ в группе в целом, а также у пациентов с умеренным эффектом терапии и его отсутствием выявлены повышение экспрессии *RSAD2* ($p < 0,05$) и тенденция к повышению уровня ИФН-score ($p = 0,06$). У больных с хорошим ответом на терапию изменения экспрессии были статистически незначимыми, что, вероятно, связано с малочисленностью этой группы (см. табл. 2).

У пациентов с отсутствием ИФН-«автографа» (n=5) отмечалось более выраженное снижение активности заболевания к 24-й неделе терапии по сравнению с группой больных, у которых он был обнаружен: Δ DAS28 — 3,45 [2,94; 3,69] и 1,02 [0,5; 2,02] соответственно ($p < 0,05$). Все пациенты, не ответившие на терапию, имели повышенную экспрессию ИСГ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Динамика активности заболевания и экспрессии ИСГ на фоне терапии РТМ, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of disease activity and ISH expression during RTM therapy, Me [25; 75th percentile]

Показатель	Группа в целом	Умеренный ответ / нет ответа к 24-й неделе (n=15)	Хороший ответ к 24-й неделе (n=5)
DAS28:			
исходно	5,6 [4,9; 6,8]	5,64 [4,68; 6,99]	5,6 [5,2; 6,57]
через 12 нед	4,28 [3,24; 4,75]	4,4 [3,3; 5,05]*	4,17 [2,6; 4,4]*
через 24 нед	4,14 [3,11; 4,66]	4,47 [3,8; 4,8]*	2,5 [2,33; 2,6]*
СОЭ, мм/ч:			
исходно	45,0 [19,5; 80,0]	50,0 [14,0; 87,0]	40,0 [40,0; 70,0]
12 нед	20,0 [16,0; 38,0]*	22,0 [18,0; 40,0]*	16,0 [12,0; 18,0]*
24 нед	21,5 [12,0; 31,0]*	28,0 [14,0; 36,0]#	12,0 [10,0; 12,0]*
СРБ, мг/л:			
исходно	12,3 [8,9; 45,2]	14,4 [9,2; 46,0]	10,2 [8,6; 37,1]
через 12 нед	4,9 [2,2; 11,3]*	5,7 [2,4; 13,3]*	3,9 [1,6; 5,1]*
через 24 нед	4,9 [2,3; 21,9]*	10,4 [2,7; 24,1]#	2,6 [1,2; 4,2]*
EPST1:			
исходно	12,83 [5,62; 19,64]	13,1 [5,4; 19,9]	12,6 [9,8; 14,2]
через 24 нед	14,4 [3,38; 43,9]	12,4 [2,9; 49,5]	16,4 [10,3; 19,9]
RSAD2:			
исходно	5,16 [2,73; 10,4]	5,12 [2,3; 9,7]	8,34 [3,7; 18,2]
через 24 нед	14,97 [5,04; 42,1]*	14,6 [1,3; 43,9]*	15,4 [5,9; 40,3]
MX1:			
исходно	11,48 [5,45; 19,38]	10,6 [5,3; 18,8]	13,5 [5,8; 19,9]
через 24 нед	12,49 [3,4; 69,1]	10,4 [3,2; 80,4]	56,5 [9,7; 57,7]
ИФН-score:			
исходно	10,3 [5,18; 17,12]	11,7 [4,4; 18,9]	8,9 [8,3; 15,3]
через 24 нед	16,5 [5,05; 55,8], p=0,06	14,8 [2,8; 60,8], p=0,06	27,4 [11,6; 38,1]

*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; #p<0,05 при сравнении групп с умеренным ответом / без ответа и хорошим ответом.

две группы: с высоким и низким уровнем ИФН. В группе с низким уровнем ИФН регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS28, также пациенты этой группы чаще отвечали на терапию РТМ по критериям EULAR. Авторы сделали вывод об обратной связи между эффективностью терапии РТМ и уровнем экспрессии ИФН 1-го типа. Сходные результаты были получены Н.Г. Raterman и соавт. [16], изучавшими экспрессию ряда генов (*LY6E*, *HERC5*, *IFI44L*, *ISG15*, *MxA*, *MxB*, *EPST11* и *RSAD2*) в периферической крови у больных РА методом ПЦР-РВ. При проведении ROC-анализа было установлено, что с учетом исходной экспрессии генов, ассоциированных с системой ИФН 1-го типа (авторами было предложено несколько комбинаций генов: *EPST11*, *RSAD2* и *MxA*; *HERC5*, *RSAD2*, *MxA* и *LY6E*; *HERC5*, *IFI44L*, *EPST11*, *RSAD2*, *MxA* и *LY6E*), можно прогнозировать эффективность терапии РТМ с 87% вероятностью. Нами были получены сходные данные об обратной корреляции уровня ИФН-«автографа» с эффективностью терапии РТМ: при отсутствии ИФН-«автографа» отмечалось более выраженное снижение активности заболевания к 24-й неделе терапии по сравнению с его наличием: Δ DAS28 — 3,45 [2,94; 3,69] и 1,02 [0,5; 2,02] соответственно (p<0,05). В группе больных с удовлетворительным эффектом лечения РТМ или его отсутствием к 24-й неделе терапии отмечалось повышение экспрессии ИСГ, тогда как у пациентов с хорошим ответом на лечение РТМ изменения были статистически незначимыми.

Оценка соотношения ИФН α /ИФН β может быть полезна для прогнозирования эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α [21, 22]. Т. Wampler Muskardin и соавт. [22], проанализировав уровни ИФН α и ИФН β в сыворотке крови 124 пациентов с РА, продемонстрировали отсутствие ответа на терапию при исходно более высоком содержании ИФН β (p=0,013). По данным ROC-анализа, соотношение ИФН β /ИФН α >1,3 позволяет предсказывать отсутствие ответа на терапию (отношение шансов 6,67; p=0,018) с чувствительностью 77% и специфичностью 45%.

Причины различий в относительных пропорциях ИФН α /ИФН β в кровотоке неизвестны. Так, ИФН α преобладает при СКВ, а ИФН β — при РА [22, 23]. Этот факт остается непонятным, особенно с учетом ряда противоречивых эффектов ИФН β и отсутствия улучшения при применении рекомбинантных ИФН β у больных РА, а также худшего ответа на ингибиторы фактора некроза опухоли α у пациентов с более высоким уровнем данного ИФН. Принимая во внимание сложности регуляции сигнализации ИФН 1-го типа, можно полагать, что эффекты ИФН β , вероятно,

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии ИСГ у больных РА по сравнению со здоровыми донорами: ИФН-«автограф» выявлен у 75% из них. Данные литературы свидетельствуют о том, что ИФН-«автограф» обнаруживается в периферической крови более чем у 50% пациентов с РА и может присутствовать на доклинической стадии заболевания [18, 19]. Относительный уровень экспрессии ИСГ у пациентов с РА ниже, чем при системной красной волчанке (СКВ) или других ИВРЗ [20]; однако ряд генов, связанных с повышенной активацией системы ИФН 1-го типа при СКВ (*IRF5*, *IRAK1*, *STAT4* и *PTPN22*), также ассоциирован с риском развития РА [20]. Обнаружение конкретного полиморфизма соотносится с риском возникновения некоторых РЗ, что может указывать на общие механизмы патогенеза широкой группы патологических состояний [20].

ИФН-«автограф» может являться потенциальным прогностическим маркером ответа на биологическую терапию. В отдельных исследованиях было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения РТМ ассоциируется с хорошей эффективностью терапии [15, 16]. R.M. Thurlings и соавт. [15] проанализировали экспрессию ИФН 1-го типа в двух когортах пациентов с РА, получавших терапию РТМ (n=20 и n=31 соответственно). В зависимости от уровня экспрессии ИФН 1-го типа в мононуклеарных клетках все больные были разделены на

зависят от количества, продолжительности, места воздействия (периферическая кровь или ткани) и других причин.

Заключение. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии ИСГ у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами. Оценка ИФН-«автографа» может быть полезна для прогнозирова-

ния эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами и разработки персонализированной стратегии ведения больных. Однако необходимы дальнейшие исследования в различных группах пациентов для улучшения представлений о роли системы ИФН I-го типа в патогенезе РА.

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

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. С. 290-331.
[Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: Geotar-Media; 2008. P. 290-331.]
2. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуноопалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-61.
[Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory Rheumatic Diseases Associated With Type I Interferon: New Evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):452-61. (In Russ.)].
3. De Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors—distribution and regulation. *Immunol Cell Biol*. 2012 May;90(5):483-91. doi: 10.1038/icb.2012.9. Epub 2012 Mar 13.
4. Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jan;6(1):40-9. doi: 10.1038/nrrheum.2009.237.
5. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*. 2003 Jan;4(1):69-77. doi: 10.1038/ni875. Epub 2002 Dec 16.
6. Ank N, West H, Bartholdy C, et al. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol*. 2006 May;80(9):4501-9. doi: 10.1128/JVI.80.9.4501-4509.2006.
7. Honda K, Takaoka A, Taniguchi T. Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity*. 2006 Sep;25(3):349-60. doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.009.
8. Jego G, Palucka AK, Blanck JP, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity*. 2003 Aug;19(2):225-34. doi: 10.1016/s1074-7613(03)00208-5.
9. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoyaga J, et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4⁺ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J Exp Med*. 2009 Jul 6;206(7):1589-602. doi: 10.1084/jem.20090247. Epub 2009 Jun 29.
10. Green DS, Young HA, Valencia JC. Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. *J Biol Chem*. 2017 Aug 25;292(34):13925-33. doi: 10.1074/jbc.R116.774745. Epub 2017 Jun 26.
11. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, et al. Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol*. 2006 Feb 15;176(4):2074-8. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074.
12. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 1;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431.
13. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity: type I interferonopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Nov;1238:91-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x.
14. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1431-42. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431::AID-ANR3>3.0.CO;2-E.
15. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3607-14. doi: 10.1002/art.27702.
16. Raterman HG, Vosslander S, De RS, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R95. doi: 10.1186/ar3819.
17. Tchetina EV, Poole AR, EM Zaitseva, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
18. Lubbers J, Brink M, van de Stadt LA, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):776-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202753. Epub 2013 Feb 23.
19. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1008-14. doi: 10.1136/ard.2006.063412. Epub 2007 Jan 12.
20. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):2029-36. doi: 10.1136/ard.2011.150326. Epub 2011 Jul 28.
21. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon- β/α ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):392-401. doi: 10.1002/art.27226.
22. Wampler Muskardin T, Vashisht P, Dorschner JM, et al. Increased pretreatment serum IFN- β/α ratio predicts non-response to tumour necrosis factor α inhibition in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1757-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208001. Epub 2015 Nov 6.
23. De Jong TD, Vosslander S, Mantel E, et al. Physiological evidence for diversification of IFN α - and IFN β -mediated response programs in different autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 17;18:49. doi: 10.1186/s13075-016-0946-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.04.2021/20.06.2021/27.06.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме. АААА-А19-119021190149-0.

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 and funded by the government within scientific topic №АААА-А19-119021190149-0.

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.

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

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

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

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

«Экстракритериальные» антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные)

Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,2}, Черкасова М.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Роль антифосфолипидных антител (аФЛ), не входящих в классификационные критерии, при антифосфолипидном синдроме (АФС) и системной красной волчанке (СКВ) изучена недостаточно.

Цель исследования — определение частоты выявления IgG-антител к домену 1 β₂-гликопротеина 1 (IgG-аβ₂ГП₁-D₁), IgA-антител к кардиолипину (аКЛ) и IgA-антител к β₂-гликопротеину 1 (IgA-аβ₂ГП₁) у пациентов с первичным АФС и АФС в сочетании с СКВ.

Пациенты и методы. В исследование включено 63 пациента, у которых выявляли IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-аβ₂ГП₁ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и IgG/IgM/IgA-аКЛ, IgG/IgM/IgA-аβ₂ГП₁ и IgG-аβ₂ГП₁-D₁ методом хемилюминесцентного анализа (ХМА).

Результаты и обсуждение. Частота обнаружения IgG-аβ₂ГП₁-D₁ составила 76%, IgA-аКЛ — 56%, IgA-аβ₂ГП₁ — 48%. Изолированной позитивности по IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁, IgG-аβ₂ГП₁-D₁ не наблюдалось. Наличие IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁, IgG-аβ₂ГП₁-D₁ ассоциировалось с высокой позитивностью по IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-аβ₂ГП₁. Отмечалась статистически значимая связь между IgA-аКЛ/IgA-аβ₂ГП₁ и стандартным профилем аФЛ, а также IgG-аβ₂ГП₁-D₁, IgG-аКЛ и IgG-аβ₂ГП₁.

Заключение. Обнаружена высокая частота выявления IgG-аβ₂ГП₁-D₁, IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁ у пациентов с АФС. Установлена статистически значимая связь между IgA-аКЛ/IgA-аβ₂ГП₁ и стандартным профилем аФЛ, а также IgG-аβ₂ГП₁-D₁ с IgG-аКЛ и IgG-аβ₂ГП₁.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; антитела к домену β₂-гликопротеина 1; антитела к β₂-гликопротеину 1; антитела к кардиолипину.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Лиля АМ. «Экстракритериальные» антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(5):18–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-18-25

Extra criterial antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data)

Cheldieva F.A.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cherkasova M.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

The role of antiphospholipid antibodies (aPL), which are not included in the classification criteria, in antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE) is not well understood.

Objective: to determine the frequency of detection of IgG antibodies to domain 1 of β₂-glycoprotein 1 (IgG-аβ₂GP₁-D₁), IgA antibodies to cardiolipin (aCL) and IgA antibodies to β₂-glycoprotein 1 (IgA-аβ₂GP₁) in patients with primary APS and APS in combination with SLE.

Patients and methods. The study included 63 patients in whom IgG/IgM-aCL and IgG/IgM-аβ₂GP₁ were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and IgG/IgM/IgA-aCL, IgG/IgM/IgA-аβ₂GP₁ and IgG-аβ₂GP₁-D₁ by chemiluminescence analysis (CLA).

Results and discussion. The detection rate of IgG-аβ₂GP₁-D₁ was 76%, IgA-aCL — 56%, IgA-аβ₂GP₁ — 48%. Isolated positivity for IgA-aCL, IgA-аβ₂GP₁, IgG-аβ₂GP₁-D₁ was not observed. The presence of IgA-aCL, IgA-аβ₂GP₁, IgG-аβ₂GP₁-D₁ was associated with high positivity for IgG/IgM-aCL and IgG/IgM-аβ₂GP₁. There was a statistically significant relationship between IgA-aCL/IgA-аβ₂GP₁ and the standard aPL profile, as well as IgG-аβ₂GP₁-D₁, IgG-aCL and IgG-аβ₂GP₁.

Conclusion. A high detection rate of IgG-аβ₂GP₁-D₁, IgA-aCL, IgA-аβ₂GP₁ was found in patients with APS. A statistically significant relationship was found between IgA-aCL/IgA-аβ₂GP₁ and the standard aPL profile, as well as IgG-аβ₂GP₁-D₁ with IgG-aCL and IgG-аβ₂GP₁.

Key words: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; antibodies to domain 1 of β_2 -glycoprotein 1; antibodies to β_2 -glycoprotein 1; antibodies to cardiolipin.

Contact: Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Lila AM. Extra criterial antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):18–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-18-25

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) – семейство различных аутоантител, которые взаимодействуют с фосфолипидными детерминантами клеточных мембран, фосфолипидно-белковыми комплексами, фосфолипид-связывающими белками, белками свертывающей системы крови [1]. Наличие этих антител ассоциировано с развитием антифосфолипидного синдрома (АФС). К клиническим проявлениям АФС относят тромбозы сосудов любой локализации и калибра и/или акушерскую патологию (синдром потери плода) [1–3]. Серологическими маркерами АФС являются только три вида аФЛ, которые обнаруживаются вместе или по отдельности: IgG- и IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG- и IgM-антитела к β_2 -гликопротеину 1 (а β_2 ГП₁) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [2].

Помимо классических, имеются аутоантитела, которые также участвуют в развитии клинических проявлений АФС. Это так называемые экстракритериальные аФЛ, роль которых продолжает обсуждаться. Научным комитетом по стандартизации Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза были разработаны рекомендации по определению аФЛ для твердофазных тест-систем, обеспечивающих сорбцию антигена и его большую плот-

ность на твердофазном носителе, что способствовало снижению расхождений данных межлабораторных исследований [4, 5]. Несмотря на это, разница в результатах сохраняется при определении как классических антител, так и других видов аФЛ, а также различных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG).

Цель исследования – определение частоты выявления IgG-антител к домену 1 β_2 -гликопротеина 1 (IgG-а β_2 ГП₁-D₁), IgA-аКЛ и IgA-а β_2 ГП₁ у пациентов с первичным АФС (пАФС) и АФС в сочетании с системной красной волчанкой (СКВ).

Пациенты и методы. В исследование включено 63 пациента с АФС, в том числе 22 с пАФС и 41 с АФС в сочетании с СКВ. Характеристика больных приведена в табл. 1.

У всех пациентов определяли IgG/IgM-аКЛ, IgG/IgM-а β_2 ГП₁ методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria с набором реагентов для выявления антител (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия). Фосфолипид-связывающую активность на 1 мкг/мл рассчитывали для IgG-аКЛ в единицах GPL (IgG phospholipid binding units, GPL Ед/мл), а для IgM-аКЛ – в MPL (IgM phospholipid binding units, MPL Ед/мл), уровень IgG/IgM-а β_2 ГП₁ – в Ед/мл. Значения позитивности для IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-а β_2 ГП₁ приведены в табл. 2.

Исследование IgG/IgM/IgA-аКЛ, IgG/IgM/IgA-а β_2 ГП₁, IgG-а β_2 ГП₁-D₁ было проведено методом хемилюминесцентного анализа (ХМА) на автоматизированном хемилюминесцентном анализаторе BioFlash (Biokit S.A., Испания). Для определения IgG/IgM-а β_2 ГП₁ и IgG/IgM-аКЛ использовали набор реагентов AcuStar (Испания), IgA-аКЛ, IgA-а β_2 ГП₁ и IgG-а β_2 ГП₁-D₁ – QUANTA Flash® (США). Уровень всех антител, определяемых методом ХМА, измеряли в относительных световых единицах (RLU). Позитивными, согласно инструкции фирмы-изготовителя, считали уровни 20 RLU для IgG/IgM/IgA-аКЛ и IgG/IgM/IgA-а β_2 ГП₁, 19 RLU для IgG-а β_2 ГП₁-D₁.

У 12 пациентов, не получавших антикоагулянты, определяли ВА на автоматическом коагулометре (Siemens Healthcare, Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 12, включая обще-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [33,0; 43,0]
Пол, n (%): женщины/мужчины	42 (65)/21 (35)
Продолжительность АФС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [3,0; 17,0]
Продолжительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [5,0; 21,9]
Тромбоз в анамнезе, n (%): венозный артериальный сочетанный	16 (33) 17 (34) 16 (33)
Акушерская патология (n=22), n (%)	18 (82)
Преднизолон, n (%)	35 (56)
Антикоагулянты, n (%): НМГ варфарин ПОАК	12 (19) 14 (22) 21 (34)
Отсутствие антикоагулянтной терапии	16 (25)
Низкие дозы АСК, n (%)	24 (38)
ГКХ, n (%)	49 (78)

Примечание. НМГ – низкомолекулярные гепарины; ПОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; ГКХ – гидроксихлорохин. Число пациенток с акушерской патологией рассчитано, исходя из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Границы степеней позитивности при оценке результатов определения аКЛ и аβ₂ГП₁ методом ИФА [10]
Table 2. Limits of the degree of positivity of aCL and aβ₂GP₁ assessments by ELISA [10]

Уровень	IgG-аКЛ, GPL	аКЛ IgM-аКЛ, MPL	IgG-аβ ₂ ГП ₁ , Ед/мл	аβ ₂ ГП ₁ IgM-аβ ₂ ГП ₁ , Ед/мл
Высокопозитивный	≥65,0	≥45,0	≥60,0	≥60,0
Среднепозитивный	35,0–65,0	35,0–45,0	30,0–60,0	30,0–60,0
Низкопозитивный	25,0–35,0	24,7–35,0	15,3–30,0	17,0–30,0
Негативный	<25,0	<24,7	<15,3	<17,0

Таблица 3. Частота выявления IgA/IgM/IgG-аКЛ и IgA/IgM/IgG-аβ₂ГП₁ у пациентов с АФС (n=63)
Table 3. Frequency of of IgA/IgM/IgG-aCL and IgA/IgM/IgG-aβ₂GP₁ detection in patients with APS (n=63)

Показатель	ИФА		ХМА	
	аКЛ	аβ ₂ ГП ₁	аКЛ	аβ ₂ ГП ₁
IgA:				
n (%)	Нд	Нд	35 (56)	30 (48)
Me [25-й; 75-й перцентили]*	Нд	Нд	352,0 [29,5; 110,8]	63,0 [30,9; 132,8]
IgM:				
n (%)	18 (29)	17 (27)	19 (30)	16 (25)
Me [25-й; 75-й перцентили]*	67,1 [49,8; 80,0]	76,1 [46,9; 100,0]	448,3 [31,1; 243,6]	162,2 [70,9; 205,7]
IgG:				
n (%)	44 (70)	50 (79)	55 (87)	59 (94)
Me [25-й; 75-й перцентили]*	92,0 [64,6; 120,0]	63,7 [27,2; 98,8]	1571,0 [183,4; 2024,0]	5831,9 [420,4; 6100,0]

Примечание. Нд — нет данных. * — показатели рассчитаны на основании положительных значений антител.

принятые методы параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]). Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считали значимыми при $p < 0,05$

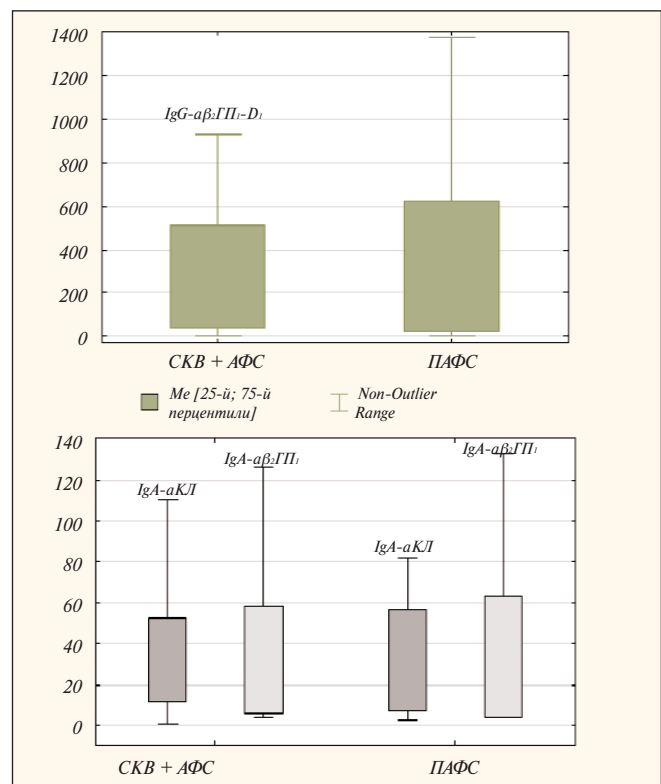
Результаты. Положительный уровень IgG-аβ₂ГП₁-D₁, медиана которого составила 356,0 [109,3; 719,2], выявлен у 48 (76%) больных, а IgA-аКЛ — у 35 (56%), чуть менее чем у половины пациентов (48%) имелись IgA-аβ₂ГП₁ (табл. 3). IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-аβ₂ГП₁ обнаружены у 44 (70%)/18 (29%) и у 50 (79%)/17 (27%) пациентов методом ИФА, а также у 55 (87%)/19 (30%) и 59 (94%)/16 (25%) при ХМА (см. табл. 3). У пациентов с АФС IgA-аКЛ и IgA-аβ₂ГП₁ встречались соответственно в 1,84 и 1,87 раза чаще по сравнению с IgM-аКЛ и IgM-аβ₂ГП₁. ВА выявлен у 9 (75%) из 12 пациентов, у которых проводилось исследование.

У пациентов с ПАФС и СКВ + АФС средние уровни IgG-аβ₂ГП₁-D₁, IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁, выявленные при ХМА, были сопоставимы (см. рисунок).

Положительные значения IgG-аβ₂ГП₁-D₁ в сочетании с IgG-аКЛ и с IgM-аКЛ при ИФА выявлены у 38 (79%) и 15 (31%) пациентов соответственно (табл. 4). При ХМА сочетание IgG-аβ₂ГП₁-D₁ с IgG-аКЛ, IgM-аКЛ, IgG-аβ₂ГП₁ и IgM-аβ₂ГП₁ обнаружено у 46 (96%), 17 (35%), 47 (98%) и 14 (29%) больных соответственно. В большинстве случаев IgG-аβ₂ГП₁-D₁ определялись у пациентов с высокопозитивным уровнем аКЛ и аβ₂ГП₁ (см. табл. 4).

Наличие IgG-аβ₂ГП₁-D₁ в крови ассоциировалось с позитивностью по IgG-аβ₂ГП₁ при применении обоих методов исследования (см. табл. 4).

Положительные значения одновременно трех иммуноглобулинов: IgG-аβ₂ГП₁-D₁, IgA-аβ₂ГП₁ и IgA-аКЛ имелись у 29 (60%) пациентов, сочетание IgG-аβ₂ГП₁-D₁ и IgA-аКЛ —



Средние уровни IgG-аβ₂ГП₁-D₁, IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁, выявленные методом ХМА, у больных ПАФС и СКВ + АФС
Average levels of IgG-aβ₂GP₁-D₁, IgA-aCL, IgA-aβ₂GP₁, detected by CLA, in patients with primary APS and SLE + APS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Сочетание IgG-аβ:ГП₁-D₁, IgA-аКЛ, IgA-аβ:ГП₁ с IgG/IgM-аКЛ, IgG/IgM-аβ:ГП₁, обнаруженное методами ИФА и ХМА, n (%)
 Table 4. Combination of IgG-аβ:ГП₁-D₁, IgA-аКЛ, IgA-аβ:ГП₁ with IgG/IgM-аКЛ, IgG/IgM-аβ:ГП₁ detected by ELISA and CLA, n (%)

Показатель	Метод	IgG-аКЛ	IgM-аКЛ	IgG-аβ:ГП ₁	IgM-аβ:ГП ₁
IgG-аβ:ГП ₁ -D ₁ (n=48)	ИФА:				
	общее количество	38 (79)	15 (31)	42 (88)	13 (27)
	в/п	30 (79)	13 (87)	29 (69)	8 (62)
	с/п	6 (16)	1 (6,5)	8 (19)	2 (15)
	н/п	2 (5)	1 (6,5)	5 (12)	3 (23)
	ХМА	46 (96)	17 (35)	47 (98)	14 (29)
IgA-аКЛ (n=35)	ИФА:				
	общее количество	30 (86)	13 (37)	32 (91)	13 (37)
	в/п	22 (73)	11 (85)	24 (75)	9 (70)
	с/п	6 (20)	1 (7,5)	5 (16)	2 (15)
	н/п	2 (7)	1 (7,5)	3 (9)	2 (15)
	ХМА	34 (97)	16 (46)	34 (97)	13 (37)
IgA-аβ:ГП ₁ (n=30)	ИФА:				
	общее количество	27 (90)	10 (33)	28 (93)	11 (37)
	в/п	20 (74)	8 (80)	21 (75)	7 (64)
	с/п	5 (19)	1 (10)	4 (14)	2 (18)
	н/п	2 (7)	1 (10)	3 (11)	2 (18)
	ХМА	30 (100)	14 (47)	30 (100)	11 (37)

Примечание. В/п — высокопозитивный уровень; с/п — среднепозитивный; н/п — низкопозитивный. Процент рассчитан от числа пациентов с положительным результатом.

у 4 (8%), тогда как IgG-аβ:ГП₁-D₁ с IgA-аβ:ГП₁ ни в одном случае не выявлено. У 15 (31%) больных, позитивных по IgG-аβ:ГП₁-D₁, антител к IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ не обнаружено. Изолированная позитивность (позитивность по IgG-аβ:ГП₁-D₁ при отрицательных значениях аФЛ стандартного профиля) не отмечена.

У 8 из 9 ВА-позитивных пациентов при ИФА была определена тройная позитивность по аФЛ, из них у 7 (87%) имелись положительные значения IgG-аβ:ГП₁-D₁.

По данным ХМА, 35 (56%) из 63 пациентов были позитивны по IgA-аКЛ, из них у 30 (86%) при ИФА выявлены IgG-аКЛ. Большинство (73%) больных с IgA-аКЛ были высокопозитивны по IgG-аКЛ (см. табл. 4). Также у пациентов с IgA-аКЛ в 37% случаев определялись IgM-аКЛ, при этом у 85% больных они были высокопозитивными (см. табл. 4). У 34 (97%) позитивных по IgA-аКЛ пациентов при ХМА обнаружены IgG-аКЛ, а у 16 (46%) — IgM-аКЛ.

В большинстве случаев наличие IgA-аКЛ, выявленное методами ИФА и ХМА, совпадало с позитивностью (91 и 97% соответственно) и высокими уровнями IgG-аβ:ГП₁ (см. табл. 4). У пациентов с IgA-аКЛ при использовании обоих методов с одинаковой частотой (37%) обнаруживались IgM-аβ:ГП₁. Позитивные уровни IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ имелись у 30 больных. Тройная позитивность (по IgA-аКЛ, IgG-аКЛ и IgM-аКЛ) отмечалась у 15 (43%) пациентов; двойная (по IgA-аКЛ и IgG-аКЛ) — у 19 (54%) и по IgA-аКЛ и IgM-аКЛ — у 1 (3%). Изолированной позитивности по IgA-аКЛ не зафиксировано.

При ХМА у 30 (48%) из 63 больных обнаружены IgA-аβ:ГП₁, которые во всех случаях сочетались как с IgG-аКЛ, так и с IgG-аβ:ГП₁ (см. табл. 4). Помимо этого, в 47 и 37% случаев имелись IgM-аКЛ и IgM-аβ:ГП₁ соответственно.

Из 30 пациентов, позитивных по IgA-аβ:ГП₁, у 27 (90%) при ИФА определены IgG-аКЛ, у 10 (33%) — IgM-аКЛ, у 28 (93%) — IgG-аβ:ГП₁ и у 11 (37%) — IgM-аβ:ГП₁. Тройная позитивность (по IgA-аβ:ГП₁, IgG-аβ:ГП₁ и IgM-аβ:ГП₁) отме-

чалась у 19 (63%) больных; двойная (по IgA-аβ:ГП₁ и IgG-аβ:ГП₁) — у 11 (37%). Сочетания IgA-аβ:ГП₁ с IgM-аβ:ГП₁ не зарегистрировано. Пациентов с изолированным повышением уровня только IgA-аβ:ГП₁ не выявлено.

Обнаружена различной степени выраженности связь между уровнем IgG-аβ:ГП₁-D₁ и другими аФЛ (табл. 5). Обращает на себя внимание наличие умеренной ($r > 0,6$, $p < 0,0001$) и сильной ($r > 0,9$, $p < 0,0001$) связи между антителами к домену I и IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ соответственно.

Выявлена умеренная положительная связь между уровнями IgA-аКЛ и IgG-аКЛ, а также IgG-аβ:ГП₁, определяемыми методами ИФА и ХМА. Обнаружена статистически значимая положительная связь между уровнями IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ (см. табл. 5).

Имелась умеренная связь между уровнями IgA-аβ:ГП₁ и IgG-аβ:ГП₁-D₁, а также IgG-аКЛ и IgG-аβ:ГП₁, выявленными обоими методами, и IgM-аβ:ГП₁, который определяли с помощью ХМА (см. табл. 5).

Обсуждение. Патогенетически значимые аФЛ взаимодействуют со скрытым эпитопом белков кофакторов, наиболее изученным из которых является естественный антикоагулянт β₂ГП₁. Впервые β₂ГП₁ был описан в 1961 г. [6]. Он представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 43 кДа. В плазме человека β₂ГП₁ обнаруживается в концентрациях 50–400 мкг/мл, синтезируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами и клетками трофобласта [7]. В конце 90-х годов многие исследования были направлены на выявление эпитопов β₂ГП₁ для связывания антител и определение их клинической роли [8]. В результате был идентифицирован домен I как «иммунодоминантный эпитоп» [8, 9] в β₂ГП₁, что соответствовало данным F. Fischetti и соавт. [10] и B. de Laat и соавт. [11], подтверждающим роль аβ:ГП₁-D₁ в развитии клинических проявлений АФС.

По данным С.В. Chighizola и соавт. [12], у пациентов с высоким риском рецидива тромбоза (с тройной позитивностью) обнаруживались значительно более высокие значения

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Связь между IgG-аβ:ГП₁-D₁, IgA-аКЛ, IgA-аβ:ГП₁ и другими аФЛ
 Table 5. Relationship between IgG-аβ:GP₁-D₁, IgA-aCL, IgA-аβ:GP₁ and other aPL

Показатель	IgG-аКЛ		IgM-аКЛ		IgA-аКЛ		IgG-аβ:ГП ₁		IgM-аβ:ГП ₁		IgA-аβ:ГП ₁		IgG-аβ:ГП ₁ -D ₁	
	ИФА	ХМА	ИФА	ХМА	ИФА	ХМА	ИФА	ХМА	ИФА	ХМА	ИФА	ХМА	ИФА	ХМА
IgG-аβ:ГП ₁ -D ₁ :														
г	0,51	0,53	0,24	0,32	Нд	0,60	0,47	0,54	0,22	0,24	Нд	0,61	Нп	Нп
р	0,0001	0,0001	0,05	0,009		0,0001	0,0001	0,0001	0,07	0,04		0,0001		
IgA-аКЛ:														
г	0,40	0,41	0,21	0,38	Нп	Нп	0,33	0,42	0,19	0,39	Нд	0,96	Нд	0,60
р	0,001	0,0008	0,09	0,002			0,007	0,0005	0,1	0,001		0,0001		0,0001
IgA-аβ:ГП ₁ :														
г	0,39	0,39	0,10	0,30	Нд	0,96	0,34	0,42	0,08	0,33	Нп	Нп	Нд	0,61
р	0,001	0,001	0,39	0,016		0,0001	0,005	0,0006	0,52	0,007				0,0001

Примечание. Нд — нет данных; нп — не применимо.

циркулирующих аβ:ГП₁-D₁ по сравнению с пациентами, имевшими более низкий уровень риска (позитивными по одному или двум аФЛ).

Предположение о возможном влиянии методов исследования на уровень аФЛ способствовало использованию различных способов их оценки. В 2016 г. М. Mahler и соавт. [6] проанализировали уровень аФЛ методом ХМА у 106 пациентов с пАФС и вторичным АФС, а также у 272 лиц контрольной группы. Было показано, что встречаемость и уровень IgG-аβ:ГП₁-D₁ выше у пациентов с АФС и тромбозами, чем у пациентов с АФС без тромбозов. ХМА хорошо зарекомендовал себя в качестве метода определения IgG-аβ:ГП₁-D₁ с целью оценки риска возникновения тромботических событий у пациентов с АФС. L. Meneghel и соавт. [13] отмечают, что аβ:ГП₁-D₁ можно считать перспективным биомаркером риска развития тромботических осложнений АФС, особенно у пациентов с тройной позитивностью. Авторы выявили статистически значимую связь между уровнями аβ:ГП₁-D₁ и IgG-аКЛ и IgG-аβ:ГП₁ (p<0,001 во всех случаях). Полученные нами данные о взаимосвязи аβ:ГП₁-D₁ с классическими аФЛ (IgG-аКЛ и IgG-аβ:ГП₁) согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Для обоих методов исследования была отмечена связь между аβ:ГП₁-D₁ и IgG-аКЛ, а также IgG-аβ:ГП₁, тогда как корреляция с IgM аФЛ была низкой.

При использовании любого метода исследования стратификация уровней позитивности важна для достоверности диагноза. По данным фирмы-изготовителя, при проведении ХМА на аппарате QUANTA Flash® значения >19 RLU считаются позитивными. A.S. de Craemer и соавт. [14] исследовали уровень аβ:ГП₁-D₁ у 123 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, у 82 без аутоиммунной патологии и у 120 здоровых лиц, тест признавали позитивным при показателях >20 RLU. У пациентов с АФС чувствительность аβ:ГП₁-D₁ составила 53,5%, а специфичность — 98,8%. По мнению авторов, аβ:ГП₁-D₁ не повышают диагностическую ценность исследования по сравнению со стандартной панелью аФЛ и менее чувствительны по сравнению с IgG-аβ:ГП₁ (чувствительность 56,4%). Положительные значения аβ:ГП₁-D₁ чаще встречались у пациентов с тройной позитивностью по аФЛ. Собственные предварительные данные также свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с IgG-аβ:ГП₁-D₁ (у которых было возможно определение трех маркеров АФС) имелась тройная позитивность.

Повышенный клинический интерес вызывают IgA-аФЛ, которые не включены в классификационные критерии АФС и исследованию которых не уделяется должного внимания. По данным M.L. Bertolaccini и G. Sanna [15], IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ обнаруживаются в качестве доминирующего изотипа у афрокарибцев и афроамериканцев, однако они присутствовали в низких или средних титрах и иногда являлись преходящими антителами. Кроме того, их наличие в этих этнических группах не было связано с клиническими проявлениями АФС [15]. В нашем исследовании IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ определяли только у пациентов с АФС. Уровни позитивности этих антител оценивали в соответствии с указаниями фирмы-производителя. Необходимо отметить, что эти значения могут отличаться в зависимости от этнической принадлежности пациента, поэтому необходима разработка норм и уровней позитивности (выше 99-го перцентиля) для IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ в российской популяции.

В систематическом обзоре Н. Meijide и соавт. [16] проанализирована 31 публикация. Все исследования были разделены на группы: работы, показавшие диагностическое и клиническое значение выявления IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями; исследования, не показавшие такого значения, а также публикации, в которых изучались IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ у лиц без аутоиммунных заболеваний. В обзоре оценивалась изолированная позитивность по IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁. В результате только в 6 исследованиях была выявлена статистически значимая связь между различными клиническими проявлениями АФС и наличием IgA-аФЛ при отсутствии других серологических маркеров заболевания. Эта проблема продолжает обсуждаться. По мнению M.L. Bertolaccini и G. Sanna [15], необходимость тестирования IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ не доказана, так как эти антитела встречаются редко, а точность исследований при регулярном тестировании вызывает вопросы. Кроме того, в большинстве случаев они обычно обнаруживаются наряду с другими аФЛ, что продемонстрировано и в нашем исследовании. В то же время в ряде работ показана значимость этих антител [17–22]. Так, G. Lakos и соавт. [17] выявили IgA-аКЛ в 38% случаев при СКВ и в 78% при АФС, а IgA-аβ:ГП₁ в 16 и 49% при СКВ и АФС соответственно. Авторы отметили наличие изолированной позитивности по IgA-аβ:ГП₁ в 5,7% случаев. По нашим данным, изолированная позитивность по IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁ отсутствовала. Наличие IgA-аКЛ и IgA-аβ:ГП₁

ассоциировалось с высокой позитивностью по IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-аβ₂ГП₁.

Возможная связь между IgA-аФЛ и этнической принадлежностью продемонстрирована в работе E. Diri и соавт. [18]. Было показано, что у 8 афроамериканцев с АФС в 87% случаев выявлялись IgA-аКЛ, в 50% — IgA-аβ₂ГП₁ и 25% — только IgA-аКЛ. В нашем исследовании IgA-аКЛ и IgA-аβ₂ГП₁ встречались в 56 и 48% случаев соответственно. Было отмечено, что IgA-аКЛ и IgA-аβ₂ГП₁ приблизительно в 1,9 раза чаще обнаруживали у пациентов с АФС по сравнению с аКЛ и IgM-аβ₂ГП₁. Эти результаты согласуются с данными T. Liu и соавт. [19], которые выявляли у больных с АФС изотип IgA более чем в 2 раза чаще, чем изотип IgM. Некоторые авторы указывают на более высокую чувствительность для диагностики АФС IgA-аβ₂ГП₁ по сравнению с IgM-аβ₂ГП₁ и IgM-аКЛ [20, 21].

Представляет интерес работа R.M. Lee и соавт. [22], основанная на анализе данных 133 женщин с рецидивирующим синдромом потери плода, 48 с внутриутробной гибелью плода (ВУГП), 145 здоровых женщин репродуктивного возраста и 67 с достоверным АФС. При наличии акушерской патологии (рецидивирующий синдром потери плода и ВУГП) частота обнаружения IgA-аβ₂ГП₁ была выше, чем у здоровых женщин репродуктивного возраста ($p < 0,01$). IgA-аβ₂ГП₁ выявлялись при отсутствии ВА и IgG-аКЛ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение IgA-аβ₂ГП₁ может быть полезным для ранней диагностики АФС.

В нашем исследовании наблюдалась умеренная связь между IgA-аβ₂ГП₁ и IgG-аβ₂ГП₁, выявленными методом ХМА ($r = 0,42$; $p = 0,0006$), а также IgA-аКЛ и IgA-аβ₂ГП₁ с IgG-аФЛ, исследованными с помощью как ХМА, так и ИФА. Обращает на себя внимание наличие статистически значимой связи между антителами к домену I и IgA-аКЛ и IgA-аβ₂ГП₁ ($r > 0,6$, $p < 0,0001$).

Предположение о значимости тестирования IgA-аβ₂ГП₁ и IgA-аКЛ для ранней диагностики АФС основано на следующих фактах: 1) активация комплемента по классическому пути является одним из наиболее важных патогенетических механизмов АФС [23]. Однако IgA не взаимодействуют с компонентами комплемента, так как у них отсутствует зона связывания C1q, расположенная в Fc-областях IgG и IgM [24]. Следовательно, IgA-аФЛ не участвуют в процессах активации комплемента, и в то же время сама система комплемента не способна воздействовать на IgA-аФЛ. Воспалительная реакция через интерлейкин 8 посредством TLR-сигнальных путей может быть опосредована аФЛ [25]. Из-

вестно, что TLR-сигнальные пути играют пусковую роль в развитии иммунных реакций и в последующем инициируют активацию комплемента; 2) имеются данные о раннем отторжении трансплантата в связи с наличием IgA-аФЛ, что позволяет обсуждать их более раннюю продукцию по сравнению с IgM/IgG-аФЛ. Влияние IgA-аβ₂ГП₁ было оценено у 740 больных, перенесших трансплантацию почки [26]. Результаты исследования показали, что IgA-аβ₂ГП₁ являлся независимым фактором риска ранней потери трансплантата из-за тромбоза; 3) не стоит забывать и о гипотезе «двойного удара» в патогенезе АФС, согласно которой аФЛ создают условия для реализации процессов гиперкоагуляции и выступают в качестве «первого удара», а формирование тромба индуцируется дополнительными факторами («второй удар»), которыми зачастую являются инфекционные агенты [27]. Под действием факторов «второго удара» запускается механизм тромбовоспадения. Актуальность данной теории подтверждена в пандемию COVID-19 — описано развитие COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома [28]. Она обосновывается и тем, что в когортах пациентов с хроническими заболеваниями отмечается высокая распространенность IgA-аβ₂ГП₁ [29]. Кроме того, IgA являются главными секреторными иммуноглобулинами, первыми реагирующими на инфекционные агенты, взаимодействие с которыми при наличии аФЛ объясняет их более раннее выявление по сравнению с IgG/IgM аФЛ. В настоящее время вопрос о способности инфекционных агентов вызывать повышение уровня аФЛ остается открытым. При некоторых инфекциях в сыворотке крови больных наблюдается переходящее повышение IgA-аβ₂ГП₁ [30] и, возможно, с этим связано их частое выявление при COVID-19 [31–33].

Представленные положения обосновывают необходимость более раннего определения IgA-аКЛ и IgA-аβ₂ГП₁ при подозрении на АФС, а также изучения их связи с клиническими проявлениями данного заболевания.

Заключение. Таким образом, по предварительным данным настоящего исследования, частота обнаружения IgA-аКЛ составила 56%, IgA-аβ₂ГП₁ — 48%, IgG-аβ₂ГП₁-D₁ — 76%. При АФС изолированной позитивности по IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁ и IgG-аβ₂ГП₁-D₁ не наблюдалось. Наличие IgA-аКЛ, IgA-аβ₂ГП₁ и IgG-аβ₂ГП₁-D₁ ассоциировалось с высокой позитивностью по IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-аβ₂ГП₁. Отмечена статистически значимая связь между IgA-аКЛ/IgA-аβ₂ГП₁ и стандартным профилем аФЛ, а также IgG-аβ₂ГП₁-D₁ с IgG-аКЛ и IgG-аβ₂ГП₁.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. (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
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литерра; 2004. 36 с.
- Tincani A, Filippini M, Scarsi M, et al. European attempts for the standardisation of the antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):913–9. doi: 10.1177/0961203309106919.
- Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, et al. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 May;12(5):792–5. doi: 10.1111/jth.12537
- Mahler M, Albesa R, Zohoury N, et al. Autoantibodies to domain 1 of β₂ glycoprotein I determined using a novel chemilumines-

- cence immunoassay demonstrate association with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2016 Jul; 25(8):911-6. doi: 10.1177/0961203316640366
7. McNeeley PA, Dlott JS, Furie RA, et al. Beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies preferentially bind the amino terminal domain of beta2-glycoprotein I. *Thromb Haemost*. 2001 Aug;86(2):590-5.
8. De Laat B, Derksen RH, van Lummel M, et al. Pathogenic anti-beta2 glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta-2 glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1916-24. doi: 10.1182/blood-2005-05-1943
9. Giannakopoulos B, Krillis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44. doi: 10.1056/NEJMr1112830.
10. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to β_2 -glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2340-6. doi: 10.1182/blood-2005-03-1319. Epub 2005 Jun 14.
11. De Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1540-5. doi: 10.1182/blood-2004-09-3387. Epub 2004 Oct 26.
12. Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Feb;16(2):402. doi: 10.1007/s11926-013-0402-7
13. Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, et al. Detection of IgG anti-Domain I beta2 Glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta*. 2015 Jun 15;446:201-5. doi: 10.1016/j.cca.2015.04.033. Epub 2015 Apr 30.
14. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1- β_2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1779-87. doi: 10.1111/jth.13389
15. Bertolaccini ML, Sanna G. The Clinical Relevance of Noncriteria Antiphospholipid Antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jul 3;44(5):453-7. doi: 10.1055/s-0037-1601328
16. Meijide H, Sciascia S, Sanna G, et al. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti- β_2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):421-5. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.002
17. Lakos G, Kiss E, Regöczy N, et al. Isotype distribution and clinical relevance of anti-beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol*. 1999 Sep;117(3):574-9. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.01007.x
18. Diri E, Cucurull E, Gharavi AE, et al. Antiphospholipid (Hughes') syndrome in African-Americans: IgA aCL and abeta2 glycoprotein-I is the most frequent isotype. *Lupus*. 1999;8(4):263-8. doi: 10.1191/096120399678847812
19. Liu T, Gu J, Wan L, et al. «Non-criteria» antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020 Feb 21;22(1):33. doi: 10.1186/s13075-020-2131-4
20. Martinez-Flores JA, Serrano M, Perez D, et al. Detection of circulating immune complexes of human IgA and beta 2 glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome symptomatology. *J Immunol Methods*. 2015 Jul;422:51-8. doi: 10.1016/j.jim.2015.04.002
21. Pericleous C, Ferreira I, Borghi O, et al. Measuring IgA anti- β_2 -glycoprotein I and IgG/IgA anti-domain I antibodies adds value to current serological assays for the antiphospholipid syndrome. *PLoS One*. 2016 Jun 2; 11(6):e0156407. doi: 10.1371/journal.pone.0156407
22. Lee RM, Branch DW, Silver RM. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Sep;185(3):748-53. doi: 10.1067/mob.2001.117659
23. Tedesco F, Borghi MO, Gerosa M, et al. Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications. *Front Immunol*. 2018 Jun 19;9:1388. doi: 10.3389/fimmu.2018.01388. eCollection 2018.
24. De Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel)*. 2019 Dec 5;8(4):57. doi: 10.3390/antib8040057
25. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Aug;62(2):96-111. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00717.x
26. Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, et al. Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis. *Transplantation*. 2019 Mar;103(3):481-6. doi: 10.1097/TP.0000000000002510
27. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):209. doi: 10.1186/ar4549
28. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):353-67. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory rheumatic diseases: at the intersection of thromboinflammation and autoimmunity problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020; 58(4):353-67. (In Russ.)].
29. Cabrera-Marante O, Rodriguez de Frias E, Serrano M, et al. The Weight of IgA Anti- β_2 glycoprotein I in the Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis: Closing the Gap of Seronegative Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 26;21(23):8972. doi: 10.3390/ijms21238972
30. Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, et al. β_2 Glycoprotein I (β_2 GPI) binds platelet factor 4 (PF4): Implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):713-23. doi: 10.1182/blood-2009-03-206367. Epub 2009 Oct 5.
31. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
32. Devreese KMJ, Linsens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: Arelevant observation? *J Thromb Haemost*. 2020 Sep;18(9): 2191-201. doi: 10.1111/jth.14994. Epub 2020 Jul 23.
33. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021;2(1):35-42. [Reshetnyak TM, Chel'dieva FA, Lila AM, Nasonov EL. Hemostatic disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 2(1):35-42. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.05.2021/22.07.2021/27.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках темы «Разработка методов персонифицированной 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 №AAAA-A19-119021190151-3 «Development of methods for personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology».

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>

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

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

Роль метаболического статуса лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита

Скупневский С.В., Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К.,
Руруа Ф.К., Батагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г.

ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра
Российской академии наук, Владикавказ
Россия, 362025, Владикавказ, Пушкинская ул., 47

Цель исследования — изучение метаболических изменений лимфоцитов в динамике на модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита (РА) у теплокровных животных.

Материал и методы. Модель РА вызывали введением полного адьюванта Фрейнда (АФ) крысам-самцам линии Wistar. Коррекцию метаболизма лимфоцитов осуществляли смесью лимонной и янтарной кислот, которую вводили на протяжении 4 нед. (в дозах 17 и 88 мг/кг массы тела) с первого дня формирования модели. Животным контрольной группы подкожно вводили изотонический раствор натрия хлорида.

Определяли в динамике общее количество лейкоцитов, размеры лимфоцитов и активность в них лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Изменения опорно-двигательного аппарата оценивали рентгенографически и актометрически в модели «открытое поле».

Результаты и обсуждение. В первые 2 нед эксперимента в модельной группе животных отмечены повышение уровня лейкоцитов на 65% по сравнению с контролем ($p=0,002$), а также рост активности СДГ лимфоцитов на 51% и снижение общей («горизонтальной») подвижности животных на 30%. В последующем уровень лейкоцитов снижался на 25%, активность ЛДГ и СДГ — на 38%, радиус лимфоцитов — на 14% ($p<0,01$). Действие карбоновых кислот носило дозозависимый характер: при максимальной дозе статистически значимых различий в общем количестве лейкоцитов, активности ЛДГ и СДГ в лимфоцитах, а также их размерах между группой адьювант-индуцированного РА и контрольной группой не выявлено.

Заключение. У животных с адьювант-индуцированным РА коррекция метаболического статуса лимфоцитов смесью лимонной и янтарной кислот, являющихся ключевыми субстратами цикла Кребса, приводила к уменьшению структурных повреждений опорно-двигательного аппарата и, как следствие, к сохранению нормального объема движений.

Ключевые слова: воспалительный процесс; двигательная активность; лактатдегидрогеназа; лимонная кислота; метаболизм лимфоцитов; ревматоидный артрит; субхондральный склероз; сукцинатдегидрогеназа; энерготропный эффект; янтарная кислота.

Контакты: Сергей Валерьевич Скупневский; dreammas@yandex.ru

Для ссылки: Скупневский СВ, Пухаева ЕГ, Бадтиев АК и др.

Роль метаболического статуса лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(5):26–32.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-26-32

The role of the metabolic status of lymphocytes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

Skupnevsky S.V., Pukhaeva E.G., Badtiev A.K., Rurua F.K., Batagova F.E., Farnieva Zh.G.

Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center, Vladikavkaz

47, Pushkin Street, Vladikavkaz 362025, Russia

Objective: to study in dynamics metabolic changes in lymphocytes on the model of adjuvant-induced rheumatoid arthritis (RA) in warm-blooded animals.

Material and methods. The RA model was elicited by administering Freund's complete adjuvant (AF) to male Wistar rats. Lymphocyte metabolism was corrected with a mixture of citric and succinic acids, which was injected for 4 weeks (at doses of 17 and 88 mg/kg body weight) from the first day of model formation. Animals of the control group were injected subcutaneously with isotonic sodium chloride solution.

The total number of leukocytes, the size of lymphocytes and the activity of lactate dehydrogenase (LDH) and succinate dehydrogenase (SDH) in these cells were determined. Changes in the musculoskeletal system were assessed radiographically and actometrically in the «open field» model.

Results and discussion. In the first 2 weeks of the experiment in the model group, an increase in the level of leukocytes by 65% compared to the control ($p=0.002$) was noted, an increase in the activity of lymphocytes SDH by 51% and a decrease in the total («horizontal») mobility of animals by 30% were also revealed. Subsequently, the level of leukocytes decreased by 25%, the activity of LDH and SDH — by 38%, the radius of lymphocytes — by 14% ($p<0.01$). The action of carboxylic acids was dose-dependent: at the maximum dose, no statistically significant differences in the total number of leukocytes, LDH and SDH activity in lymphocytes, as well as their sizes were found between the group with adjuvant-induced RA and the control group.

Conclusion. In animals with adjuvant-induced RA, correction of the metabolic status of lymphocytes with a mixture of citric and succinic acids, which are key substrates of the Krebs cycle, led to a decrease in structural damage of musculoskeletal system and, as a consequence, to the maintenance of normal range of motion.

Key words: inflammatory process; physical activity; lactate dehydrogenase; citric acid; lymphocyte metabolism; rheumatoid arthritis; subchondral sclerosis; succinate dehydrogenase; energotropic effect; succinic acid.

Contact: Sergey Valerievich Skupnevsky; dreammas@yandex.ru

For reference: Skupnevsky SV, Pukhaeva EG, Badtiev AK, et al. The role of the metabolic status of lymphocytes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):26–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-26-32

Ревматоидный артрит (РА) — частое и наиболее тяжелое иммуновоспалительное заболевание, распространенность которого среди взрослого населения мира колеблется от 0,5 до 2% [1]. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», в России начало болезни приходится на 47–49 лет [2], т. е. на трудоспособный возраст, что наряду с высоким риском развития сопутствующих заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярной патологии, и ранней инвалидизацией определяет большое медицинское и социально-экономическое значение РА [3]. В США ежегодные расходы на лечение одного пациента с РА без использования генно-инженерных биологических препаратов достигают 12 509 долл., а с их применением — 36 053 долл. [4].

В развитии заболевания большая роль отводится генетической предрасположенности [5] и факторам окружающей среды, преимущественно инфекциям [6]. О генетической детерминанте свидетельствуют высокий риск возникновения РА у кровных родственников больных, а также носительство мутаций HLA-DR4, выявляемое в 70% случаев при РА и лишь у 28% здоровых лиц [7].

В основе патогенеза РА, который может быть рассмотрен с позиции классической модели хронического воспаления, лежит нарушение баланса между синтезом про- и противовоспалительных цитокинов, которые вызывают поляризацию иммунного ответа по Th1-типу [8]. При этом в синовиальной оболочке суставов нарастает количество активированных Т- и В-лимфоцитов, а также тучных клеток и макрофагов, обеспечивающих в совокупности персистирующее течение хронического воспаления, следствием которого является окислительный стресс. Существенный вклад в развитие оксидативного стресса вносят клетки иммунной системы, вырабатывающие цитокины, провоцирующие в Т-лимфоцитах «окислительный взрыв» [9]. В результате в лимфоцитах нарушается окислительно-восстановительный баланс, происходит истощение эндогенных восстановительных субстратов, в первую очередь никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и глутатиона, что приводит к развитию митохондриальной дисфункции и репликативному старению Т-лимфоцитов с утратой ими способности к дифференцировке и пролиферации. Выявлено, что в субпопуляции Т-лимфоцитов устойчивость клеток к воздействию экстрацеллюлярных активных форм кислорода (АФК) уменьшается от эффекторных до регуляторных, «наивных» и, наконец, Т-лимфоцитов памяти [10].

Прямым следствием окислительного стресса является нарушение свойств биологических мембран. В классических работах Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова [11] было показано, что активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), в которой ключевую роль играют митохондрии, сопровождается увеличением объема клеток в результате роста клеточной проницаемости. В связи с этим оценка ширины распределения лимфоцитов по объему может отражать интегральные патологические сдвиги, обусловленные количественными изменениями в составе популяции клеток (да-

вление отбора по признаку устойчивости Т-клеток к АФК), а также в цитоплазматической мембране в результате ПОЛ, приводящего к набуханию клеток.

О центральной роли митохондрий в физиологии клеток иммунной системы свидетельствуют результаты исследований, которые выявили различные уровни энергообеспечения лимфоцитов в зависимости от их состояния и функции. В условиях нормального гомеостаза Т-клетки памяти удовлетворяют свои энергетические потребности за счет окисления жирных кислот и глюкозы, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования. Для указанной субпопуляции лимфоцитов характерно слияние отдельных оргanelл и образование аномально укрупненных митохондрий. Другой их особенностью является постоянное поддержание высокого уровня энергообмена за счет внешне бессмысленного цикла: вырабатываемая АТФ идет в основном на синтез жирных кислот, которые вновь окисляются в цикле Кребса [10, 12], что объясняется необходимостью поддержания лимфоцитов в состоянии повышенной готовности к быстрой активации в ответ на антигенную стимуляцию. Вскоре после активации, начала клональной экспансии и дифференцировки лимфоциты меняют свой метаболический профиль на аэробный гликолиз для создания и сохранения высоких энергетических и пластических резервов клетки [10], необходимых для митоза и выработки информационных и других молекул.

Помимо описанных универсальных молекулярно-клеточных механизмов воспалительного процесса, у больных РА отмечаются изменения метаболического статуса тканей, непосредственно вовлеченных в патологический процесс. E. Sanchez-Lopez и соавт. [13] показали, что образование паннуса при РА сопровождается нарушением энергетического обмена в синовиальной оболочке, а введение 18F-фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии позволяет выявлять воспаление в суставах на ранних стадиях заболевания. В качестве перспективных терапевтических мишеней могут выступать энергопродуцирующие органеллы, метаболомные преобразования в которых значительно модифицируют клинические проявления эрозивно-деструктивного полиартрита, доказательством чего является применение ингибитора митохондриальной дигидрооротатдегидрогеназы [14].

Таким образом, можно предположить, что коррекция метаболического статуса клеток за счет нормализации функций митохондрий субстратами цикла трикарбоновых кислот, обладающих дополнительными выраженными антиоксидантными свойствами, будет способствовать уменьшению клинических проявлений РА.

Для углубления знаний о патогенезе заболевания широко применяют лабораторный эксперимент, поскольку изменения, затрагивающие синовиальную оболочку, селезенку, лимфатические узлы, костный мозг и др. органы и системы, сложно отслеживать на тканях человеческого организма, особенно в динамике. Среди экспериментальных моделей, используемых для данных целей, классической является

адьювант-индуцированный РА, вызываемый путем субкутанного введения полного адьюванта Фрейнда (АФ) лабораторным животным [15–17].

Цель работы — изучение метаболических изменений лимфоцитов в динамике на модели адьювант-индуцированного РА у теплокровных животных.

Материал и методы. Исследования были проведены на крысах-самцах линии Wistar ($n=32$) с массой тела (м. т.) 420 ± 20 г в возрасте 24 мес (источник — ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область). Условия содержания животных отвечали стандартам для вивариев со световым режимом 12:12 и свободным доступом к корму и воде. При работе с грызунами придерживались правил и этических норм, описанных в руководстве National Research Council, 2011 г. [18] и ГОСТ Р53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [19]. На проведение экспериментов получено разрешение этического комитета при Институте биомедицинских исследований РАН. В терминальной фазе эксперимента эвтаназию крыс осуществляли в CO_2 -затравочном боксе.

Дизайн эксперимента. Животные были разделены на четыре равные группы. Введение растворов и забор крови проводили под легким общим наркозом (Золетил, Франция). Крысам 1-й группы (негативный контроль, $n=8$) в правую заднюю конечность подкожно вводили изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл на 200 г м. т. У крыс 2-й группы (модель, $n=8$) формировали артрит путем однократного подкожного введения в правую заднюю конечность 0,1 мл на 200 г м. т. полного АФ (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, США). На основании результатов, полученных в ранее проведенных исследованиях [20], животным 3-й (опыт 1, $n=8$) и 4-й (опыт 2, $n=8$) групп с начала формирования индуцированной патологии (0,1 мл на 200 г м. т. АФ) на протяжении 4 нед 1 раз в день с едой вводили смесь лимонной и янтарной кислот в массовом соотношении 1:4. Доза кислот, нейтрализованных минеральной водой до $\text{pH}=7,5$, в 3-й группе составила 17 мг/кг м. т. (минимальная доза), а в 4-й — 88 мг/кг м.т. (максимальная доза).

Методики проведения исследований. Активность ферментов в лимфоцитах определяли цитобиохимическим методом [21]. Для этого 10 мкл крови наносили на предметные стекла и с помощью прибора Microscopy Vision (Австрия) готовили мазки. Полученные препараты высушивали, фиксировали в 60% растворе ацетона в течение 30 с и ополаскивали дистиллированной водой. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли как разницу показателей (№1 — №2) интенсивности окраски гранул, полученных при инкубации мазков крови в течение 1 ч при слабом перемешивании в растворах следующего состава ($\text{pH } 7,2 \pm 0,01$ при температуре 37°C): №1 — 125 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л HEPES, 1 мг/мл нитросинового тетразолия окисленного (НСТ) и 5 ммоль/л янтарной кислоты; №2 — 125 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л HEPES, 1 мг/мл НСТ и 5 ммоль/л малоновой кислоты, используемой в качестве селективного ингибитора СДГ. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли путем инкубации мазков крови в среде следующего состава ($\text{pH } 7,2 \pm 0,01$ при температуре 37°C): 125 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л HEPES, 1 мг/мл НСТ, 5 ммоль/л молочной кислоты, 5 ммоль/л малоновой кислоты, 0,5 ммоль/л НАДФ. После инкубации (СДГ, ЛДГ) стекла промывали дистиллированной водой, высуши-

вали и окрашивали в 0,05% растворе нейтрального красного (в течение 8 мин), имеющего сродство к ядрам клеток. Препараты микроскопировали при увеличении 10×100 под масляной иммерсией. У каждой крысы исследовали по 100 клеток, которые для рандомизации отбирали из трех зон стекла: начальной, средней и финишной. Препараты фотографировали и обрабатывали в программе Bio Images (Пушино, Россия), позволяющей рассчитывать линейные характеристики клеток и их компартментов, а также вычислять количество образуемого маркера дыхательной активности митохондрий — диформаза (в у. е.).

Общее количество лейкоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 22 (Польша). Двигательную активность животных изучали в стандартной модели открытого поля (ООО «НПК Открытая наука», Россия), изготовленной в виде круглой арены. Рентгеновские снимки получали на стационарном ветеринарном аппарате EsoRay Ultra 300V (Корея).

Статистическая обработка результатов. Рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка и при положительном заключении сравнение гипотез осуществляли с помощью критерия Стьюдента, сравнивая между собой группы 1 и 2 (p_{1-2}), а также 2 и 4 (p_{2-4}), 3 и 4 (p_{3-4}). Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции вычисляли по методу Пирсона (r_{xy}) в программе Excel 2016.

Результаты. Введение экспериментальным животным АФ сопровождалось ожидаемым системным воспалительным ответом, маркером которого выступает общее количество лейкоцитов в крови (рис. 1). Ко 2-й неделе у животных 2-й группы наблюдался максимально выраженный лейкоцитоз: количество клеток увеличилось на 65% (относительно контроля) с последующим их уменьшением на 25% к концу 7-й недели (см. рис. 1). Модифицирующая роль субстратов цикла Кребса (смесь лимонной и янтарной кислот) проявилась снижением уровня лейкоцитов, вплоть до его нормализации в 4-й группе ($15,30 \pm 0,84 \cdot 10^9/\text{л}$) и в контроле ($13,68 \pm 0,86 \cdot 10^9/\text{л}$).

Метаболический профиль лимфоцитов, оцениваемый по активности в них ЛДГ, представлен на рис. 2. По мере развития заболевания отмечено падение энергетического обеспечения лимфоцитов. К концу 7-й недели активность ЛДГ в клетках животных 2-й группы снизилась на 30% по

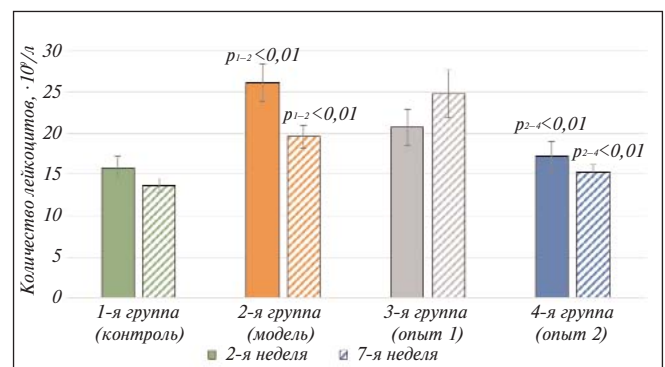


Рис. 1. Общее количество лейкоцитов в периферической крови у крыс

Fig. 1. The total number of leukocytes in the peripheral blood in rats

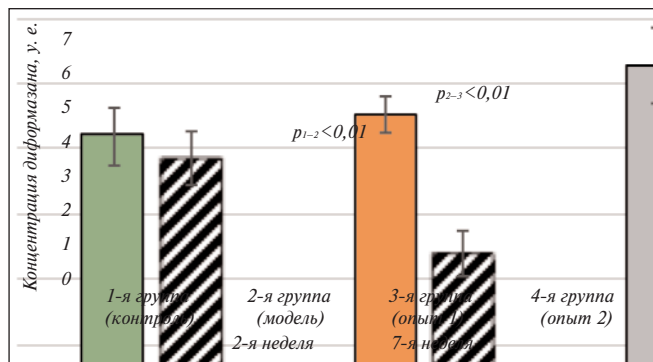


Рис. 2. Активность ЛДГ в лимфоцитах у теплокровных животных

Fig. 2. Activity of LDH in lymphocytes in warm-blooded animals

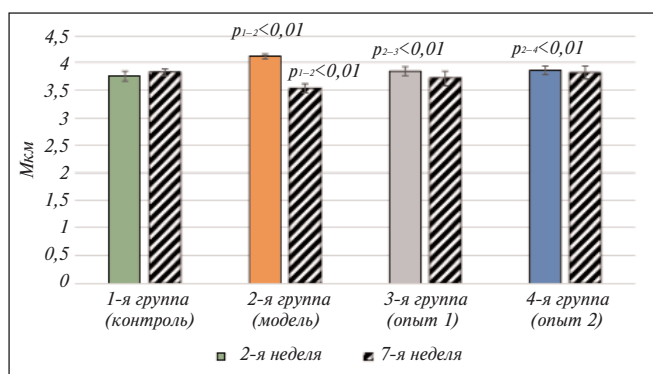


Рис. 3. Средний радиус лимфоцитов

Fig. 3. Average radius of lymphocytes

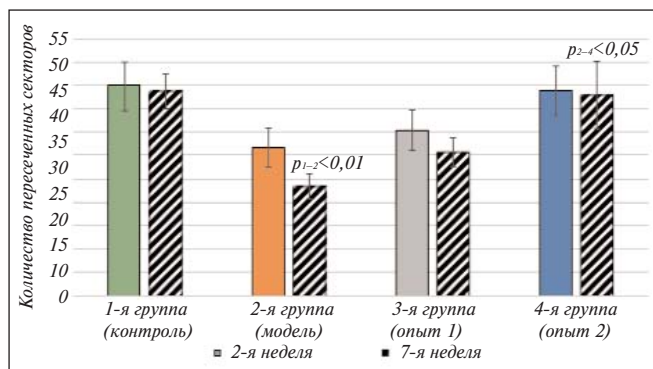


Рис. 4. Количественные измерения двигательной активности животных за 3 мин в модели «открытое поле»

Fig. 4. Quantitative measurements of the motor activity of animals for 3 min in the «open field» model

сравнению с таковой в контроле ($p < 0,01$). Введение животным смеси органических кислот, обладающих восстановительным потенциалом, способствовало поддержанию метаболического статуса иммунных клеток на уровне, отвечающем показателям здоровых крыс. На 7-й неделе статистически значимых различий между животными 3-й и 4-й групп и группы контроля не отмечено, разность сравниваемых параметров не превышала 11%.

Изучен характер изменений сукцинатоксидазного окисления за счет активности ключевого дыхательного

фермента — СДГ, — локализованного в митохондриях лимфоцитов. Значимых межгрупповых различий в сравниваемых показателях не выявлено. Ферментативная активность II дыхательного комплекса у животных контрольной группы колебалась в пределах $0,97-1,13 \pm 0,22$ у. е., что может отражать меняющиеся во времени физиологические потребности организма. В фазе острой воспалительной реакции (2 нед) в модельной группе активность СДГ повышалась на 51% ($1,71 \pm 0,32$ у. е.; $p_{1-2} = 0,196$) и на 30% в группе с минимальной концентрацией карбоновых кислот (значения для 3-й группы составили $1,47 \pm 0,24$ у. е.; $p_{2-3} = 0,555$); по мере эволюции заболевания данный показатель имел тенденцию к снижению: в 1-й группе — на 38% и в 3-й и 4-й группах — на 10–25% ($p_{1-2} = 0,288$, $p_{2-3} = 0,835$, $p_{2-4} = 0,708$). При этом энергообеспечение иммунных клеток в группе с максимальной дозой карбоновых кислот сохранялось стабильным и соответствовало контрольному уровню ($0,95-1,05 \pm 0,18$ у. е.).

Результаты измерения радиуса лимфоцитов, без разделения их на субпопуляции, отражены на рис. 3. Размах вариативности размеров клеток иммунной системы на фоне индуцированной патологии был шире, чем у контрольных животных. В первом случае он составил 16% (различия между 2-й и 7-й неделями, 2-я группа), во втором — 1,8% (контроль). На фоне введения субстратов цикла лимонной кислоты ширина распределения лимфоцитов по диаметру сокращалась и не превышала 1,0% для максимальной дозы и 3,4% для минимальной (см. рис. 3).

По данным корреляционного анализа была установлена связь средней силы между активностью ЛДГ и радиусом клеток ($r_{xy} = 0,69$), а также сильная связь между СДГ и радиусом клетки ($r_{xy} = 0,70$).

Следствием иммунотоксического воздействия АФ и обусловленной им аутоиммунной патологии явилось снижение объема перемещений животных в пространстве (рис. 4). Развитие адьювантного артрита у животных сопровождалось прогрессирующим сокращением актометрических показателей, которое было особенно заметно к окончанию 7-й недели в группе с модельной патологией ($p < 0,001$ по сравнению с контролем). Воздействие карбоновых кислот на метаболический статус организма и, в частности, лимфоцитов привело к дозозависимой коррекции структуры перемещений животных, что является объективным отражением нормализации работы опорно-двигательного аппарата. Так, на 7-й неделе в группе с максимальной дозой веществ, вводимых на фоне адьювантного артрита, количество пересеченных секторов совпало с контрольными значениями ($43,0 \pm 7,2$ и $43,9 \pm 3,7$ соответственно; см. рис. 4).

На рис. 5 приведены рентгенограммы животных, выполненные после завершения эксперимента (7 нед). По данным рентгенологического исследования у животных контрольной группы патологических изменений в суставах не обнаружено. У животных модельной группы выявлялись неравномерное сужение суставных щелей, субхондральный склероз, а также кистовидные просветления в головках бедренных и берцовых костей. Животные, получавшие с рационом лимонную и янтарную кислоты, имели незначительные изменения суставов, характеризовавшиеся неравномерным сужением суставных щелей и наличием мелких кистовидных просветлений (см. рис. 5).

Обсуждение. Введение теплокровным животным АФ, представляющего собой эмульсию термически инактивированных туберкулезных бактерий, вызывает антигенную гиперстимуляцию, срыв иммунологической толерантности и, как следствие, развитие аутоиммунного РА. Резкое увеличение общего количества лейкоцитов, выявленное в крови модельных животных, служит индикатором острого начала индуцированной патологии, которая затем трансформируется в хронический воспалительный процесс. О ведущей роли метаболического статуса лимфоцитов в механизме развития заболевания свидетельствует то, что в условиях его коррекции смесью лимонной и янтарной кислот признаки манифестации РА значительно уменьшались, вплоть до полного нивелирования отдельных патогенетических проявлений: у животных, получивших максимальную дозу карбоновых кислот, не отмечено случаев субхондрального склероза суставных поверхностей, свойственного крысам 2-й (модельной) группы, а возникшие изменения костно-суставной системы были обратимыми. Уменьшение структурных повреждений опорно-двигательного аппарата под действием карбоновых кислот способствовало сохранению объема движений, соответствующего показателям контрольной группы. При этом модифицирующий эффект носил дозозависимый характер, что позволяет считать нормализацию энергетической функции митохондрий перспективной терапевтической мишенью при РА.

Коррекция метаболического статуса иммунных клеток цитрат-сукцинатной смесью привела к нормализации размеров лимфоцитов. Выявленная связь между радиусом клеток и активностью в них ЛДГ и СДГ отражает важную роль энергообеспечения лейкоцитов в поддержании их морфофункциональной структуры и осуществлении иммунологических реакций. Так, по данным отечественных исследований, метаболический статус лимфоцитов является определяющим фактором в выборе пути их дифференцировки и регуляции пролиферации [22]. Активированные клетки нуждаются в повышенном уровне АТФ и перестраивают программу энергопродукции с окислительного фосфорилирования на преимущественный аэробный гликолиз, обеспечивающий 100-кратный выигрыш в скорости производства макроэргов. В этом аспекте наблюдаемая активация ЛДГ в начальной фазе модельной патологии, фиксируемая на фоне общего лейкоцитоза, отражает возросшие потребности клеток в быстрых формах энергии. Длительное поддержание организмом повышенного энергопотребления в условиях патологии оказывается невозможным, поэтому при

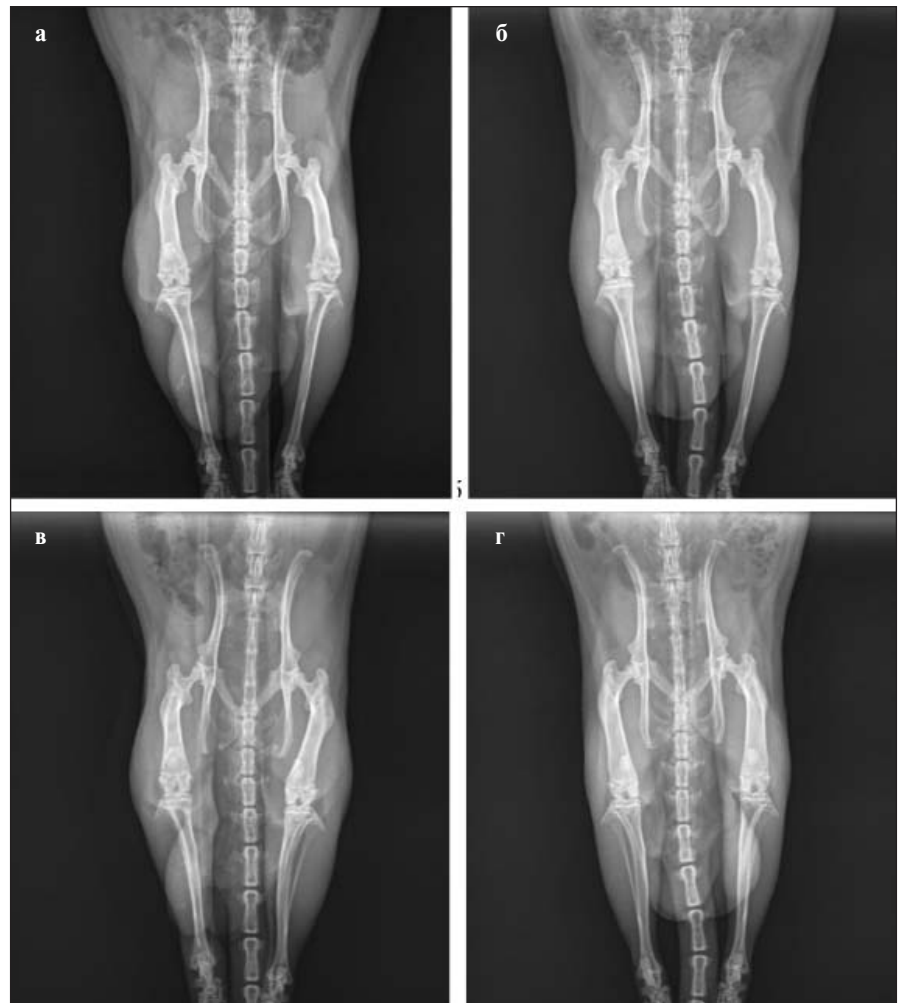


Рис. 5. Рентгенологическое исследование животных: а — 1-я группа (контроль); б — 2-я группа (модель); в, г — 3-я и 4-я группы (животные, получавшие смесь лимонной и янтарной кислот в минимальной и максимальной дозах соответственно)
Fig. 5. X-ray examination of animals: а — 1st group (control); б — 2nd group (model); в, г — groups 3 and 4 (animals that received a mixture of citric and succinic acids in minimum and maximum doses, respectively)

болезни формируется энергетический дефицит. Таким образом, введение животным в составе базисной терапии РА цитрат-сукцинатной смеси, оказывающей антиоксидантное, антиацидотическое, мембраностабилизирующее действие, в которой янтарная кислота является единственной молекулой, способной передавать водород на дыхательную цепь митохондрий даже в критических условиях (например, при гипоксии [23]), может способствовать поддержанию нормального клеточного гомеостаза при аутоиммунной патологии и снижению тяжести заболевания.

В основе наблюдаемого саногенетического эффекта сукцинат-цитратной смеси на организм животных может лежать купирование процессов ПОЛ, являющегося неизбежным следствием любого воспалительного процесса. Поступление в организм эффективных антиоксидантов в виде лимонной и янтарной кислот способствует повышению общего антиоксидантного статуса и сохранению свойств биологических мембран клеток, в том числе вовлеченных в патологический процесс. Это содействует поддержанию нормального двустороннего мембранного транспорта, а также

работы глюкозных транспортеров, что в условиях патологии позволяет клеткам обеспечивать требуемый повышенный энергетический баланс (рост энергопотребления определяется необходимостью дифференцировки и пролиферации лимфоцитов, их миграции к очагу воспаления и последующими высокими объемами выработки цитокинов и других биологически активных веществ). Первичным и наиболее доступным источником энергии в данном случае выступает глюкоза [22], поэтому отмеченное повышение уровня ЛДГ в лимфоцитах крыс на начальной стадии заболевания может отражать процессы первичной адаптации. Дальнейшее развитие патологии сопровождается декомпенсацией и снижением энергетического потенциала за счет инактивации ЛДГ и СДГ, что полностью отвечает классическим схемам ста-

дийности процессов «преддепрессивной гиперативности / тотального повреждения клетки» [24]. Введение карбоновых кислот в максимальной дозе может скорректировать энергетический статус лимфоцитов за счет увеличения уровня цитозольного цитрата, являющегося предшественником жирных кислот (дополнительный мембраностабилизирующий эффект), и поддержания работы цикла Кребса субстратами окислительного фосфорилирования.

Заключение. У животных с адьювант-индуцированным РА коррекция метаболического статуса лимфоцитов смесью лимонной и янтарной кислот, ключевых субстратов цикла Кребса, приводило к уменьшению структурных повреждений опорно-двигательного аппарата и, как следствие, к сохранению нормального объема движений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72. doi: 10.1186/ar578. Epub 2002 May 9.
2. http://www.revmo-nadegda.ru/sites/default/files/file_files/revmatoidnyy_artrit_versiya_2015.pdf
3. Jagpal A, Navarro-Millan I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018 Apr 11;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018.
4. Hsieh PH, Wu O, Geue C, et al. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):771-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216243. Epub 2020 Apr 3.
5. Mikhaylenko DS, Nemtsova MV, Bure IV, et al. Genetic Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis Development and Antirheumatic Therapy Response. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 11;21(14):4911. doi: 10.3390/ijms21144911.
6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305. Epub 2012 Nov 28.
7. Никулина СЮ, Чернова АА, Большакова ТЮ и др. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту. Сибирское медицинское обозрение. 2014;(3):11-8. [Nikulina SYu, Chernova AA, Bol'shakova TYu, et al. Genes for predisposition to rheumatoid arthritis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2014;(3):11-8. (in Russ.)].
8. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 720 p.].
9. Hussain T, Tan B, Yin Y, et al. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:7432797. doi: 10.1155/2016/7432797. Epub 2016 Sep 22.
10. Moro-Garcia MA, Mayo JC, Sainz RM, et al. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. *Front Immunol.* 2018 Mar 1;9:339. doi: 10.3389/fimmu.2018.00339. eCollection 2018.
11. Владимиров ЮА, Арчаков АИ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука; 1972. 252 с. [Vladimirov YuA, Archakov AI. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh* [Lipid peroxidation in biological membranes]. Moscow: Nauka; 1972. 252 p.].
12. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016 Oct;28(5):514-24. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.009. Epub 2016 Nov 4.
13. Sanchez-Lopez E, Cheng A, Guma M. Can Metabolic Pathways Be Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis? *J Clin Med.* 2019 May 27;8(5):753. doi: 10.3390/jcm8050753.
14. Padda IS, Goyal A. Leflunomide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 May 24.
15. Asquith DL, Miller AM, McInnes IB, et al. Animal models of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2009 Aug;39(8):2040-4. doi: 10.1002/eji.200939578.
16. Hong JI, Park IY, Kim HA. Understanding the Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Arthritis Pain Using Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 14;21(2):533. doi: 10.3390/ijms21020533.
17. Таранов ОС, Якубицкий СН, Непомнящих ТС и др. Индуцированный адьювантом артрит у морских свинок. *Acta naturae.* 2016;8(4):119-26. [Taranov OS, Yakubitskii SN, Nepomnyashchikh TS, et al. Adjuvant-induced arthritis in guinea pigs. *Acta naturae.* 2016;8(4):119-26. (in Russ.)].
18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
19. http://vnipchi.rosпотребнадзор.ru/s/203/files/ND/safety/95493_486.pdf
20. Бадтиев АК, Скупневский СВ, Пухаева ЕГ и др. Корректирующий эффект смеси лимонной и янтарной кислот в модели индуцированного аутоиммунного ревматоидного артрита у крыс. Современные проблемы науки и образования. 2020;(6):176. [Badtiev AK, Skupnevskii SV, Pukhaeva EG, et al. The corrective effect of a mixture of citric and succinic acids in a model of induced autoimmune rheumatoid arthritis in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020;(6):176. (In Russ.)].
21. <http://www.freepatent.ru/images/patents/100/2364868/patent-2364868.pdf>
22. Шейбак ВМ, Павлюковец АЮ. Биохимическая гетерогенность Т-лимфоцитов. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018;17(6):7-17. [Sheibak VM, Pavlyukovets AYU. Biochemical heterogeneity of T-lymphocytes. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2018;17(6):7-17. (In Russ.)].
23. Lin AP, Anderson SL, Minard KI, et al. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast tricarboxylic cycle mutants. *J Biol Chem.* 2011 Sep 30;286(39):33737-46. doi: 10.1074/jbc.M111.266890. Epub 2011 Aug 12.
24. Цыганский РА. Физиология и патология животной клетки. Санкт-Петербург, Москва, Краснодар: Лань; 2009. 172 с. [Tsyganskii RA. *Fiziologiya i patologiya zhivotnoi kletki* [Physiology and pathology of the animal cell]. Saint-Petersburg, Moscow, Krasnodar: Lan'; 2009. 172 p.].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.06.2021/22.08.2021/25.08.2021

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.

Скупневский С.В. <http://orcid.org/0000-0002-6233-5944>

Пушаева Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0850-2537>

Бадтиев А.К. <https://orcid.org/0000-0001-5850-5173>

Руруа Ф.К. <https://orcid.org/0000-0001-9424-0467>

Батагова Ф.Э. <https://orcid.org/0000-0001-9105-0350>

Фарниева Ж.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9154-4729>

Распространенность субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом (пилотное исследование)

Елисеев М.С., Желябина О.В., Новикова А.М., Чикина М.Н., Маркелова Е.И.,
Кириллова И.Г., Корсакова Ю.О., Кобрисева А.А.

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

До настоящего времени не проводилось исследований субклинического атеросклероза при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), а при остеоартрите (ОА) такие работы единичны.

Цель исследования — оценка распространенности субклинического атеросклероза сонных артерий (СА) у пациентов с БДПК и ОА. **Пациенты и методы.** В исследование методом случай-контроль было включено по 26 пациентов с БДПК и ОА. Диагноз БДПК устанавливали на основании критериев D.J. McCarty, диагноз ОА — на основании национальных клинических рекомендаций. Фиксировали данные о курении, уровне артериального давления. Определяли липидный спектр крови, сывороточные уровни глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, СРБ. Диагностика ожирения осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Всем пациентам выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) СА. Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) $>0,9$ мм. У всех пациентов рассчитан индекс SCORE.

Результаты и обсуждение. Медиана сывороточного уровня СРБ была сопоставима при БДПК и ОА. Уровень СРБ >5 мг/л выявлен у 8 пациентов с БДПК и у 3 с ОА ($p=0,09$). Начальные признаки атеросклероза имелись у 11 (42%) больных с БДПК и у 8 (31%) с ОА ($p=0,39$). При БДПК увеличение ТКИМ ассоциировалось с уровнем СРБ ≥ 5 мг/л в 19% случаях, а при ОА — в 12,5% ($p=0,08$). Увеличения ТКИМ $>1,3$ мм у пациентов обеих групп не обнаружено.

Заключение. У больных БДПК и ОА часто выявляется субклинический атеросклероз по данным УЗДГ СА. Раннее обнаружение неосложненного субклинического атеросклероза при БДПК и ОА необходимо для своевременного начала лечения, направленного на предотвращение прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; остеоартрит; субклинический атеросклероз; факторы риска; ультразвуковая доплерография сонных артерий.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Новикова АМ и др. Распространенность субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом (пилотное исследование). Современная ревматология. 2021;15(5):33–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-33-38

The prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study)

*Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Novikova A.M., Chikina M.N., Markelova E.I.,
Kirillova I.G., Korsakova Yu.O., Kobriseva A.A.*

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

To this date there have been no studies of subclinical atherosclerosis in the patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD); in osteoarthritis (OA) such works are rare.

Objective: to assess the prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries (CA) in patients with CPPD and OA.

Patients and methods. The case-control study included 26 patients with CPPD and OA. The diagnosis of CPPD was based on the criteria of D.J. McCarty, diagnosis of OA was based on national clinical practice guidelines. We recorded data on smoking, blood pressure level. Assessed blood lipid spectrum, serum levels of glucose, creatinine, uric acid, CRP. Obesity was diagnosed in accordance with the WHO recommendations. All patients underwent CA Doppler ultrasonography (DUS). An increase in intima-media thickness (IMT) >0.9 mm was considered a manifestation of subclinical atherosclerosis. The SCORE index was calculated for all patients.

Results and discussion. The median serum CRP level was comparable in CPPD and OA. The CRP level >5 mg/L was detected in 8 patients with CPPD and in 3 patients with OA ($p=0.09$). Initial signs of atherosclerosis were present in 11 (42%) patients with CPPD and in 8 (31%) patients with OA ($p=0.39$). In CPPD, an increase in IMT was associated with a CRP level of ≥ 5 mg/L in 19% of cases, and in OA — in 12.5% ($p=0.08$). An increase in IMT >1.3 mm was not found in patients of both groups.

Conclusion. In patients with CPPD and OA, subclinical atherosclerosis is often present according to the CA ultrasound. Early detection of uncomplicated subclinical atherosclerosis in CPPD and OA is necessary for timely initiation of treatment aimed to prevent the progression of atherosclerosis and the development of cardiovascular diseases.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; osteoarthritis; subclinical atherosclerosis; risk factors; Doppler ultrasonography of the carotid arteries.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Novikova AM, et al. The prevalence of subclinical atherosclerosis of carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):33–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-33-38

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре общей смертности как в России, так и во всем мире [1]. Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, которое является основной причиной большинства сердечно-сосудистых событий и 50% смертности в мире [2].

В настоящее время рекомендуется максимальная коррекция традиционных факторов риска ССЗ у пациентов с различными заболеваниями, в том числе ревматическими (РЗ) [3–5]. В то же время изучение подобных ассоциаций при многих заболеваниях, например при остеоартрите (ОА), затруднено из-за необходимости учитывать большое число сопутствующих нетрадиционных факторов риска субклинического атеросклероза [6]. Есть данные о более высокой вероятности развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) по сравнению с общей популяцией [7], что может быть связано как со значительной распространенностью традиционных факторов риска у этих больных, так и с наличием хронического микрокристаллического воспаления, коморбидных заболеваний (например, гиперпаратиреоза) и обменных нарушений [8]. Может иметь значение иммунный воспалительный процесс, характеризующийся последовательной активацией кристаллами пирофосфата кальция (ПФК) toll-like-рецепторов, инфламмосомы NALP3, каспазы 1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина (ИЛ) 1 β и предопределяющий возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что также способно влиять на риск развития и прогрессирование атеросклероза [9].

Пациенты с ОА тоже имеют более высокие риск ССЗ и сердечно-сосудистую смертность, чем в популяции [10]. Взаимосвязь ОА с риском ССЗ неоднозначна, среди возможных патофизиологических механизмов, объединяющих данные заболевания, рассматривалась высокая вероятность наличия системного воспаления при ОА [11].

В последние годы опубликованы данные проспективных исследований, в которых сообщалось о связи между атеросклерозом и ОА [12]. Тем не менее изучения субклинического атеросклероза при БДПК не проводилось, а при ОА такие работы единичны [13].

В отличие от ОА, при БДПК обсуждается существование связи между процессами патологической кальцификации хряща и артерий [14]. Это может являться возможной причиной микрокристаллического воспаления в сосудистой стенке, однако неясно, насколько эти процессы реализуются у пациентов с БДПК.

Цель исследования — сравнительная оценка распространенности субклинического атеросклероза у пациентов с БДПК и ОА.

Пациенты и методы. Представлены данные работы, в которой изучается риск ССЗ у больных с БДПК. В исследовании, выполненное методом случай-контроль, было включено по 26 пациентов с БДПК и ОА, сопоставимых по возрасту и полу, находившихся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Диагноз БДПК устанавливали на основании критериев D.J. McCarty и обязательного выявления с помощью поляризационной микроскопии кристаллов ПФК в синовиальной жидкости, полученной при диагностической пункции коленных суставов [15]. При диагностике ОА руководствовались национальными клиническими рекомендациями [16] и рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [17].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет; верифицированный диагноз БДПК или ОА; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: неподписанное информированное согласие; возраст старше 65 лет; наличие системного заболевания соединительной ткани, других микрокристаллических артритов или любого другого РЗ, протекающего с симптомами артрита; онкологические заболевания (в том числе в случае ремиссии менее 5 лет); сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца (ИБС); перенесенные ранее инфаркт, инсульт или операция по реваскуляризации миокарда; расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²; наличие высокого риска по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation — Национальный калиброванный индекс систематической оценки коронарного риска).

При опросе у всех пациентов фиксировали данные о курении, измеряли уровень артериального давления (АД). Определяли липидный спектр крови, сыровоточные уровни глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, содержание СРБ (с использованием высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода).

Оценивали следующие антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ, в кг/м²) по формуле Кеттел: отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м), возведенной в квадрат. Диагностику ожирения и определение его степени осуществляли с помощью ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ: ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² — нормальная, от 25 до 29,9 кг/м² — избыточная масса тела, >30 кг/м² — ожирение [18]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при ОТ $\geq$ 94 см у мужчин и $\geq$ 80 см у женщин [19].

Таблица 1. Характеристика пациентов с БДПК и ОА
Table 1. Characteristics of patients with CPPD and OA

Параметр	БДПК (n=26)	ОА (n=26)	p-value
Возраст, годы, M±SD	55,5±5,7	54,2±8,4	0,33
Пол, мужчины/женщины, n (%)	6 (23)/20 (77)	7 (27)/19 (73)	0,29
Курение, n (%)	4 (15)	5 (19)	0,78
САД, мм рт. ст., M±SD	138±19	128±18	0,15
АГ, n (%)	12 (46)	10 (38)	0,32
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,01±6,8	29,12±4,9	0,95
ИМТ, n (%): >25 кг/м ² >30 кг/м ²	12 (46) 12 (46)	13 (50) 11 (42)	0,92 0,78
АО, n (%)	22 (85)	23 (88)	0,68
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	6 (23)	8 (31)	0,58
ХС, ммоль/л, M±SD	5,3±1,2	5,6±1,5	0,50
ХС >5,0 ммоль/л, n (%)	9 (35)	9 (35)	1,00
ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,8±0,4	1,5±0,5	0,14
ХС ЛПНП, ммоль/л M±SD	3,0±1,2	3,6±1,2	0,15
СРБ, мг/л, Me [25-й, 75-й перцентили]	1,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]	0,73
СРБ >5 мг/л, n (%)	8 (31)	3 (12)	0,32
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	73,2±17,2	76,4±14,2	0,59
Индекс SCORE, %, Me [25-й, 75-й перцентили]	0,98 [0,32; 1,32]	2,03 [0,8; 3,1]	0,02

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ХС — холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Всем пациентам была выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий (СА). Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение толщины комплекса интима-медия (ТКИМ) >0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки в СА являлось локальное увеличение ТКИМ СА >50% по сравнению с окружающими участками или увеличение ТКИМ >1,3 мм [20].

У всех пациентов рассчитывали индекс SCORE (в %), а также вероятность смертельного исхода в ближайшие 10 лет. Значение <1% считается низким риском, 1–5% — умеренным, 5–10% — высоким и >10% — очень высоким. У лиц моложе 40 лет определяли относительный суммарный риск ССЗ. Для расчета SCORE использовали версию шкал для стран с высоким риском ССЗ; анализировали связь между этим показателем и клинико-серологическими данными пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-го; 75-го перцентили]). Для сравнения двух независимых групп применяли критерий Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи двух признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Для сравнения частот качественных

признаков в несвязанных группах применяли критерий χ^2 . Сравнение трех и более независимых групп выполняли с помощью метода ANOVA по Краскелу–Уоллису (H-тест). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, пациенты двух групп были полностью сопоставимы по представленным параметрам. Так, пациенты с БДПК и ОА имели сравнимый уровень СРБ, медиана которого составила 1,08 [0,36; 3,9] и 1,04 [0,26; 3,0] мг/л соответственно, хотя при БДПК уровень СРБ >5 мг/л был зарегистрирован у 8 (30,8%) пациентов, а при ОА только у 3 (11,5%) ($p = 0,09$). Единственным отличием был индекс SCORE, медиана которого была больше у пациентов с ОА (2,03 [0,8; 3,1]), чем у пациентов с БДПК (0,98 [0,32; 1,32]), $p = 0,02$.

До проведения УЗДГ СА пациенты с БДПК и ОА были стратифицированы по шкале SCORE, результаты отражены в табл. 2. В исследование не включали пациентов с высоким и очень высоким значением SCORE. Соотношение пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE в двух группах было сопоставимым.

При скрининговом обследовании различий в средних и максимальных значениях ТКИМ между группами не выявлено. Медиана средней и максимальной ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА представлена в табл. 3.

По частоте обнаружения начальных признаков атеросклероза (ТКИМ $>0,9$ мм) группы также статистически значимо не различались: при БДПК они имелись у 11 (42%) больных, при ОА — у 8 (31%), $p=0,39$. Кроме того, при БДПК увеличение ТКИМ ассоциировалось с повышением уровня СРБ ≥ 5 мг/л в 5 (19%) из 11 случаев, а при ОА — в 1 (12,5%) из 8 ($p=0,08$). Атеросклеротические бляшки (ТКИМ $>1,3$ мм) у пациентов обеих групп отсутствовали.

Обсуждение. Атеросклероз — прогрессирующий процесс, который имеет длительную латентную фазу. С развитием технологий визуализации стало возможным выявлять его субклинические признаки. В то же время у лиц без традиционных факторов риска и клинически выраженных ССЗ отмечена высокая распространенность субклинического атеросклероза в виде увеличения ТКИМ [21].

За несколько последних десятилетий во многих исследованиях установлена прямая связь между увеличением ТКИМ и повышенным риском ССЗ. Доказано, что увеличение ТКИМ СА является независимым предиктором ИБС и инсульта [22, 23].

Полученные ранее результаты свидетельствуют о том, что медиана ТКИМ при БДПК и ОА сопоставима с популяционными данными [24]. Хотя в наше исследование включены пациенты с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, увеличение ТКИМ $>0,9$ мм было выявлено в 42 и 31% случаев при БДПК и ОА соответственно ($p=0,39$).

Шкала кардиоваскулярного риска SCORE, наиболее часто используемая в клинической практике, не учитывает ряд факторов риска, например наличие ожирения, в связи с чем реально существующий кардиоваскулярный риск может быть занижен. Возможно поэтому было предложено добавлять измерение ТКИМ СА к известным факторам риска ССЗ для улучшения его прогнозирования [25].

Как показывают ранее полученные нами данные, более половины (55%) пациентов с БДПК имели высокий или очень высокий риск ССЗ [7]. Основными причинами стратификации пациентов в группы очень высокого и высокого риска ССЗ были возраст, курение (треть пациентов), наличие сопутствующих ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек [7]. Сердечно-сосудистый риск у бессимптомных лиц оценивается с учетом традиционных факторов риска, которые определяют развитие и прогрессирование ССЗ [26].

По данным когортного исследования L. Fernandez-Grigera и соавт. [21], среди факторов риска ССЗ наиболее часто выявлялись повышение уровня ХС >5 ммоль/л (у 35% пациентов и с БДПК, и с ОА) и АО (у 85 и 88% пациентов с БДПК и ОА соответственно). Важно отметить, что дислипидемия и ожирение играют ключевую роль в атерогенезе [27]. В нашем исследовании частота традиционных факторов риска, в частности курения и АГ, была сопоставима в обеих группах пациентов.

Таблица 2. Результаты стратификации пациентов с БДПК и ОА по шкале SCORE, n (%)
Table 2. Results of stratification of patients with CPPD and OA on the SCORE scale, n (%)

Риск	БДПК (n=26)	ОА (n=26)	p
Низкий	14 (54)	10 (38)	0,27
Умеренный	12 (46)	16 (62)	

Таблица 3. Медиана средней и максимальной ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА
Table 3. Median of mean and maximum IMT in patients with CPPD and OA

Медиана	БДПК	ОА	p
Средняя ТКИМ, мм:			
левая СА	0,74 [0,60; 0,92]	0,69 [0,57; 0,85]	0,48
правая СА	0,76 [0,59; 1]	0,69 [0,58; 0,90]	0,09
Максимальная ТКИМ, мм:			
левая СА	0,67 [0,56; 0,77]	0,69 [0,54; 0,83]	0,86
правая СА	0,68 [0,59; 0,78]	0,68 [0,56; 0,85]	0,15

Кроме факторов риска, весомый вклад в развитие атеросклероза и ССЗ вносит воспаление. Так, F. Perez-Ruiz и соавт. [28] установили, что при подагре тяжесть артрита и повышенный уровень СРБ оказывали более сильное влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность, чем традиционные факторы риска. Не исключено, что подобный механизм может быть реализован и при БДПК, поскольку основой обоих заболеваний является кристалл-индуцированное воспаление. В отличие от предыдущих исследований, в нашу работу были включены менее тяжелые пациенты, однако уровень СРБ >5 мг/л был выявлен не только у 31% пациентов с БДПК, но и у 12% больных ОА ($p=0,32$). При этом в 19% случаев при БДПК и 12,5% при ОА увеличение ТКИМ ассоциировалось с уровнем СРБ ≥ 5 мг/л ($p=0,08$).

По данным метаанализа S. Mathieu и соавт. [29], у пациентов с ОА было значительно повышено содержание маркеров субклинического атеросклероза, тогда как уровень СРБ соответствовал более низкому системному воспалению, чем при других РЗ. При этом частота сердечно-сосудистых событий существенно не различалась. Можно предположить, что даже минимально выраженного системного воспаления достаточно для увеличения риска развития ССЗ.

Выявление ранних признаков сосудистой патологии у бессимптомных лиц является ключевым этапом формирования индивидуальной профилактической программы [30].

Заключение. Таким образом, учитывая высокую частоту обнаружения начальных признаков атеросклероза у пациентов с БДПК и ОА при УЗДГ СА, представляется целесообразным широкое использование этого метода для диагностики неосложненного субклинического атеросклероза при данных заболеваниях. Это позволит своевременно начинать медикаментозную терапию, направленную на замедление прогрессирования атеросклероза и, следовательно, уменьшение вероятности развития ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41. doi:10.1038/35025203.
3. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin?. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1473-82. doi:10.1093/rheumatology/kei012.
4. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. doi:10.1186/ar2383.
5. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
6. Bierma-Zeinstra SMA, Waarsing JH. The role of atherosclerosis in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(5):613-33. doi:10.1016/j.berh.2018.08.006.
7. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):545-52. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):545-52. (In Russ.)].
8. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):512-9. [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with microcrystalline arthritis and rheumatoid arthritis using the ATP III and Reynolds Risk Score scales. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):512-9. (In Russ.)].
9. Beck C, Morbach H, Richl P, et al. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int*. 2009;29(3):229-38. doi:10.1007/s00296-008-0710-9.
10. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-46. doi:10.1177/2047487315610663.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21. doi:10.1016/j.joca.2012.11.012.
12. Hoeven TA, Leening MJ, Bindels PJ, et al. Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):752-6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204388.
13. Loef M, van der Geest RJ, Lamb HJ, et al. Mediation of the association between obesity and osteoarthritis by blood pressure, vessel wall stiffness and subclinical atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3268-77. doi: 10.1093/rheumatology/keaa778.
14. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1997-2002. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203400.
15. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961 Dec;12:263-4.
16. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 340 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 340 p.].
17. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17.
18. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention and management of the global epidemic. Report of the WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894(i-xii):1-253.
19. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
20. Комитет экспертов РКО. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6 Прил. 2):1-64. [Committee of experts of the Russian Cardiological Society. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2):1-64. (In Russ.)].
21. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
22. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):182-5. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196980.
23. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Dec 15;13:46. doi: 10.1186/s12947-015-0041-4.
24. Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубочева ИА. Процентильное распределение толщины комплекса «интима-медиа» в общей популяции трудоспособного возраста. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(1):145-51. [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Percentile distribution of the thickness of the «intima-media» complex in the general population of working age. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2019;34(1):145-51. (In Russ.)].
25. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1489-99. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.034.
26. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904. doi:10.1001/jama.290.7.898.
27. Kwon GP, Schroeder JL, Amar MJ, et al. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation*. 2008;117(22):2919-27. doi:10.1161/CIRCULATION.107.754614.
28. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-82. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202421.
29. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-84. doi:10.1016/j.jbspin.2019.06.013.
30. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.07.2021/27.08.2021/5.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» №AAAA-A19-119021190150-6.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases».

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

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>
Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>
Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Маркелова Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>
Кириллова И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>.
Корсакова Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>.
Кобрисева А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3498-7942>

Состояние микрофлоры полости рта у пациентов с системной склеродермией

Есаян М.С.¹, Селифанова Е.И.¹, Маргарян Э.Г.¹, Бекетова Т.В.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Системная склеродермия (ССД) может приводить к патологическим изменениям в челюстно-лицевой области, способствующим нарушению микробиоценоза полости рта с преобладанием патогенной микрофлоры.

Цель исследования — изучение состава микрофлоры полости рта у больных ССД.

Пациенты и методы. Состав микрофлоры полости рта исследован у 50 больных ССД. Контрольную группу составили 50 лиц без ревматических заболеваний. Для оценки интенсивности кариеса и уровня гигиены полости рта определяли стоматологические индексы: индекс интенсивности кариеса (КПУ) и гигиенический индекс (ОHI-S).

Результаты и обсуждение. При микробиологическом исследовании у больных ССД в одинаковом числе случаев (18,9%) обнаружены патогенный *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* >10⁶ КОЕ, что было значимо чаще, чем в контрольной группе ($p=0,049$). В полости рта при ССД отсутствовали представители нормальной микрофлоры (лактобактерии). У пациентов с ССД индекс КПУ в среднем составлял $17,8 \pm 7,1$, а ОHI-S — $2,3 \pm 0,7$, что соответствует очень высокому уровню интенсивности кариеса и низким показателям гигиены полости рта соответственно. При анализе микрофлоры полости рта в 90% случаев констатирован дисбиотический сдвиг 3-й степени.

Заключение. Можно полагать, что качественный и количественный состав микрофлоры полости рта влияет на развитие и выраженность воспалительно-деструктивной патологии пародонта и слизистой оболочки ротовой полости. Необходимы разработка и внедрение адаптированной схемы индивидуальной гигиены, включающей чистку языка и использование местных пробиотиков, что в составе комплексной терапии может улучшить результаты лечения ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; микробиоценоз полости рта; дисбиоз.

Контакты: Маргарита Саниевна Есаян; zaidievarita@mail.ru

Для ссылки: Есаян МС, Селифанова ЕИ, Маргарян ЭГ, Бекетова ТВ. Состояние микрофлоры полости рта у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2021;15(5):39–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-39-43

The state of the oral microflora in patients with systemic sclerosis

Yesayan M.S.¹, Selifanova E.I.¹, Margaryan E.G.¹, Beketova T.V.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Systemic sclerosis (SSc) can lead to pathological changes in the maxillofacial region, contributing to the violation of the microbiocenosis of the oral cavity with a predominance of pathogenic microflora.

Objective: to study the composition of the oral microflora in patients with SSc.

Patients and methods. The composition of the oral microflora was studied in 50 patients with SSc. The control group consisted of 50 subjects without rheumatic diseases. To assess the intensity of dental caries and the level of oral hygiene we used dental indices: the index of caries intensity (Decayed, Missing, and Filled Teeth (DMFT) and the hygienic index (OHI-S).

Results and discussion. Microbiological examination in patients with SSc revealed pathogenic *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* >10⁶ CFU in equal percentage of cases (18.9%), which was significantly more frequent than in the control group ($p=0.049$). In the oral cavity in SSc, there were no representatives of normal microflora (lactobacilli). In patients with SSc, the DMFT index was 17.8 ± 7.1 on average, and OHI-S — 2.3 ± 0.7 , which corresponds to a very high level of caries intensity and low indicators of oral hygiene, respectively. When analyzing the microflora of the oral cavity in 90% of cases, a dysbiotic shift of the 3rd degree was stated.

Conclusion. It can be hypothesized that the qualitative and quantitative composition of the microflora of the oral cavity affects the development and severity of inflammatory and destructive pathology of the periodontal and oral mucosa. It is necessary to develop and implement an adapted personal hygiene regimen, including cleansing of the tongue and administration of local probiotics, which, as part of complex therapy, can improve the results of SSc treatment.

Key words: systemic scleroderma; microbiocenosis of the oral cavity; dysbiosis.

Contact: Margarita Sanievnna Yesayan; zaidievarita@mail.ru

For reference: Yesayan MS, Selifanova EI, Margaryan EG, Beketova TV. The state of the oral microflora in patients with systemic sclerosis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):39–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-39-43

Полость рта — сложный и стабильный микробиоценоз, включающий широкий спектр микроорганизмов с высокой плотностью микробной обсемененности, количественно уступающий только толстому кишечнику. Нормальная микрофлора полости рта играет важную роль в поддержании стабильного состояния здоровья и защите организма от патогенной микрофлоры, которая является этиологическим фактором многих стоматологических заболеваний и может снижать иммунитет и повышать риск развития различных патологических состояний, включая иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) [1–4]. Микроорганизмы, присутствующие в полости рта, выделяют различные эндотоксины, в первую очередь липополисахариды и структурные антигены грамотрицательных бактерий, способные индуцировать и поддерживать воспаление. В норме качественный и количественный состав микрофлоры полости рта стабилен, разнообразие микроорганизмов находится в гармоничном равновесии [3]. Однако множество факторов (возраст, курение, наличие хронических соматических заболеваний, в том числе ИВРЗ, прием лекарственных препаратов, включая иммунодепрессанты) может приводить к изменению микрофлоры полости рта [4–6].

Системная склеродермия (ССД) — прогрессирующее полисиндромное ИВРЗ с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, различных внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно [7, 8]. В основе заболевания лежат иммунные нарушения, сопровождающиеся поражением соединительной ткани с преобладанием фиброза и патологическими сосудистыми изменениями в виде облитерирующей микроангиопатии [1]. ССД может вызывать широкий ряд патологических состояний челюстно-лицевой области (например, сужение ротовой щели из-за уплотнения окружающих тканей), которые негативно отражаются на качестве жизни больного и существенно затрудняют гигиену полости рта, способствуя изменению ее микробиоценоза с преобладанием патогенной микрофлоры [9–11].

Таким образом, диагностика и лечение стоматологических заболеваний у пациентов с ССД являются важной междисциплинарной проблемой, объединяющей стоматологию и ревматологию.

При помощи микробиологического исследования, простого и неинвазивного метода определения качественного и количественного состава микрофлоры полости рта [12–16], можно диагностировать имеющиеся нарушения и осуществить их персонализированную коррекцию.

Цель исследования — изучение состава микрофлоры полости рта у пациентов с ССД.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 50 пациентов с ССД, соответствовавших классификационным критериям American College of Rheumatology (ACR) и European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Медиана возраста больных составила 61,2 года. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию, включая глюкокортикоиды (100%), цитостатики (60%) и ритуксимаб (20%). В контрольную группу вошли 50 лиц без ревматических заболеваний, часть из которых указали на наличие сопутствующей патологии, в том числе артериальной гипер-

тензии и хронического гастрита. Медиана возраста пациентов контрольной группы — 58,3 года.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все участники добровольно подписали информированное согласие.

Для оценки интенсивности кариеса и уровня гигиены полости рта определяли индекс интенсивности кариеса — КПУ (К — количество зубов с кариесом, П — количество зубов с пломбой, У — количество зубов, удаленных по причине кариеса и его осложнений) и индекс гигиены Грина — Вермиллиона (Simplified Oral Hygiene Index, ОНІ-S) [5]. КПУ считали очень низким, если сумма входящих в него показателей составляла <1,5; низким — от 1,6 до 6,2; умеренным — от 6,3 до 12,7; высоким — от 12,8 до 16,2 и очень высоким — >16,3. ОНІ-S позволяет объективно оценить состояние индивидуальной гигиены полости рта и отдельно — количество зубного налета и зубного камня. Для его определения с помощью индикаторов зубного налета обследовали вестибулярные и язычные поверхности зубов. При интерпретации результатов значение ОНІ-S равное 0–1,2 балла рассматривалось как хороший уровень гигиены, 1,3–3,0 балла — как удовлетворительная гигиена, 3,1–6,0 баллов — как неудовлетворительная гигиена [5].

Всем участникам было проведено микробиологическое исследование. Соскобы брали утром натощак с помощью одноразовых стерильных зондов в местах наибольшего скопления зубного налета, а также со слизистой оболочки языка, нёба и щеки. Для хранения и транспортировки хвостовик зонда срезали стерильными ножницами и помещали в одноразовую пробирку с питательной средой. Все полученные биоматериалы транспортировали в лабораторию в специальных термоконтейнерах при температуре 4 °С.

В диагностической лаборатории материал высевали на стандартные микробиологические среды. Для установления вида выделенных микроорганизмов использовали классификацию Берджи (1980) [13]. Количественный секторальный посев проводили на среды, предназначенные для культивирования бактерий полости рта. При выделении патогенных и факультативных бактерий использовали 5% кровяной и шоколадный агары, стрептококковый — стрептококковый бульон, грибов — питательную среду Сабуро, грамотрицательных и грамположительных бактерий — трипсососевый агар. Время культивирования в анаэробных условиях составляло до 7 сут. Результаты количественного исследования микрофлоры рассчитывали в колониеобразующих единицах (КОЕ/мл и lg КОЕ/мл). На основании морфологических, тинкториальных, биохимических признаков и изучения антигенной структуры проводили идентификацию по бинарной номенклатуре с определением количества выделенного штамма в материале.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 7,0 и таблиц Excel (2007). На основании величины t-критерия Стьюдента и степени свободы (n) по таблице распределения (t) находили вероятность различия (p). Для непараметрических данных использовали программный пакет Biostat, включая критерий χ^2 . Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты. По данным стоматологического обследования у больных ССД среднее значение индекса КПУ соста-

Результаты стоматологического обследования больных ССД и лиц контрольной группы
Results of dental examination of SSc patients and controls

Показатель	ССД (n=50)	Контрольная группа (n=50)	p
КПУ	17,8±7,1	15,3±5,1	0,216
ОHI-S	2,3±0,7	2,0±0,6	0,247
<i>Delftia acidovorans</i>	1 (1,9)	0	0,36
<i>Acinetobacter junii</i>	3 (5,7)	1 (2,1)	0,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (18,9)	3 (6,3)	0,049
<i>Candida albicans</i>	10 (18,9)	3 (6,3)	0,049
<i>Streptococcus viridans</i>	8 (15,1)	7 (14,6)	0,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,9)	0	0,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3,8)	0	0,1
<i>Serratia marcescens</i>	3 (5,7)	0	0,09
<i>Streptococcus oralis</i>	2 (3,8)	0	0,36
<i>Aeromonas caviae</i>	1 (1,9)	0	0,36
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (3,8)	0	0,36
<i>Streptococcus salivarius</i>	2 (3,8)	8 (16,67)	0,17
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,9)	0	0,17
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,9)	0	0,36
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0	7 (14,6)	0,004
<i>Lactobacillus brevis</i>	0	2,1 (1)	0,36

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как n (%).



Рис. 1. Наличие над- и поддесневых зубных отложений у пациента с ССД при оценке с помощью ОHI-S

Fig. 1. Presence of supra- and subgingival dental plaque in a patient with SSc, assessed using the OHI-S (Simplified Oral Hygiene Index)

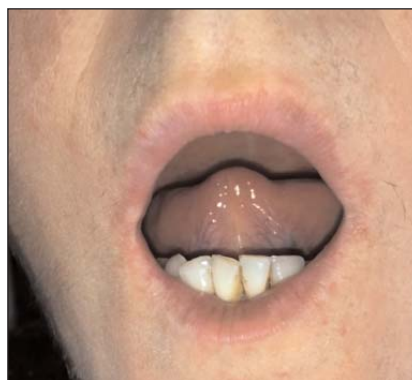


Рис. 2. Микростомия у пациента с ССД

Fig. 2. Microstomia in a patient with SSc

вило 17,8±7,1, ОHI-S — 2,3±0,7 (см. таблицу). У лиц контрольной группы показатели КПУ и ОHI-S были ниже — 15,3±5,1 и 2,01±0,6 соответственно, но выявленные различия не достигли статистической значимости (p=0,21 и 0,24 соответственно). Примеры нарушений в челюстно-лицевой области у больных ССД представлены на рис. 1 и 2.

При микробиологическом исследовании (см. таблицу) у больных ССД в одинаковом проценте случаев (18,9%) обнаруживались патогенный *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* в количестве >10×6 КОЕ, в контрольной группе они присутствовали в 8,3 и 6,3% случаев соответственно. При оценке нормальной микрофлоры полости рта у больных ССД и лиц контрольной группы наиболее часто выявлялись *Streptococcus viridans* — 15,1 и 14,6%, *Acinetobacter junii* — 5,7 и 2,1% соответственно; *Streptococcus oralis* определен у 3,8% больных ССД и не обнаружен у лиц контрольной группы. Отсутствие при ССД таких представителей нормальной микрофлоры, как лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis* и др.) и *Staphylococcus salivarius*, а также наличие патогенных бактерий, включая *Klebsiella pneumoniae* (1,9%), *Enterococcus faecalis* (3,8%), *Enterobacter cloacae* (1,9%), *Escherichia coli* (1,9%), позволило диагностировать у большинства (90%) пациентов дисбиотический сдвиг 3-й степени.

Обсуждение. Микробная флора полости рта на разных участках неоднородна как по количественному, так и качественному составу [17]. Доминирующее место занимают бактерии, которые по числу видов и содержанию в единице материала конкурируют с микробной флорой желудочно-кишечного тракта [18]. Выделяют следующие биотопы полости рта: слизистая оболочка, десневой желобок с находящейся в нем десневой жидкостью, ротовая жидкость и зубная бляшка. На поверхности слизистой оболочки полости рта имеется преимущественно грамотрицательная анаэробная и факультативно-анаэробная флора, а также встречаются стрептококки. В подъязычной области, в складках и криптах слизистой преобладают облигатно-анаэробные виды. На слизистой оболочке твердого и мягкого нёба присутствуют стрептококки, нейссерии, коринебактерии и т. д.

В целом состав микрофлоры десневого желобка с находящейся в нем десневой жидкостью отличается от других участков полости рта ввиду обособленности этой зоны. Здесь преобладают нитевидные и извитые облигатно-анаэробные виды бактерий, а также бактериоды, порфириомонады, дрожжеподобные грибы, простейшие и микоплазмы [14, 19, 20].

Посредством ротовой жидкости, являющейся своеобразным буфером, осуществляется связь между всеми осталь-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

ными биотопами полости рта, а также между макроорганизмами. В значительном количестве в ротовой жидкости содержатся вейлонеллы, стрептококки саливариус, факультативно-анаэробные стрептококки, аэрококки и микоплазма.

Зубная бляшка, локализующаяся на поверхности зуба, представляет собой массивное скопление микробов (от 100 до 300 млн в 1 мг налета), населяющих полость рта [14, 19]. В ней определяются практически все микроорганизмы, о которых упоминалось выше.

Концентрация микрофлоры полости рта в норме относительно постоянна и характеризуется следующими показателями: стрептококки — 10^{6-7} , лактобактерии — 10^3 , стафилококки — 10^3 , грибы рода *Candida* — 10^2 , сапрофитные нейссерии — 10^5 , при этом бактерии группы кишечной палочки отсутствуют.

В результате проведенного исследования при ССД выявлено нарушение состава микрофлоры полости рта. На фоне роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры до этиологически значимого количества происходит уменьшение нормальной флоры, вплоть до полного ее отсутствия у 90% больных. Дисбактериоз полости рта сопутствует очень высокий уровень интенсивности кариеса (КПУ $17,8 \pm 7,1$), что может быть связано с низкими показателями гигиены полости рта у пациентов с ССД (ОИ-S $2,3 \pm 0,7$). Истончение губ, подкожный фиброз с формированием кисты и поражение височно-нижнечелюстных суставов приводят к уменьшению ротовой апертуры со значительным ограничением открывания и закрывания рта, что препятствует адекватной гигиене полости рта. Кроме того, больные ССД получают иммуносупрессивную терапию, что также может способствовать патологическим изменениям. При исследовании микрофлоры полости рта у больных ССД *Candida albicans* выявляли в 3 раза чаще, чем в контроле ($p=0,049$). При этом у них полностью отсутствовали такие представители нормальной микрофлоры, как *Lactobacillus acidophilus*, определявшиеся в контрольной группе в 14,6% случаев ($p=0,004$).

Поражение слизистой оболочки полости рта у больных ССД, по нашему мнению, складывается из двух основных составляющих, которые были отмечены ранее при других ИВРЗ: снижение гидрофилизации слизистой за счет склеротических изменений в области протоков слюнных желез и размножение вторичной инфекции, происходящее в условиях изменения количества и качества слюны и снижения ее защитных свойств [14, 20]. Подтверждением этого является обнаружение у больных ССД *Streptococcus viridans* (у 15%) и *Staphylococcus aureus* (у 19%) в количествах, превышающих норму.

Дисбиотические сдвиги микрофлоры, способные вызывать и поддерживать локальное воспаление, потенциально могут влиять на течение основного ИВРЗ [15, 16]. Так, при гранулематозе с полиангиитом были получены свидетельства важной роли *Staphylococcus aureus* в инициации и рецидивировании патологического процесса [21]. *Streptococcus viridans* и стафилококки являются ведущими этиологическими агентами инфекционного эндокардита. К вирулентным видам, поддерживающим воспалительный процесс в полости рта, на кожных покровах, в легких следует также отнести и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, выявленные у 19% больных ССД. Кроме того, при данном заболевании в полости рта не обнаружено лактобактерий, обеспечивающих нормальный микробиоценоз и препятствующих росту патогенной микрофлоры. Можно полагать, что на развитие и выраженность воспалительно-деструктивной патологии пародонта и слизистой оболочки ротовой полости влияет качественный и количественный состав микрофлоры полости рта.

Заключение. Учитывая особенности патологических изменений в челюстно-лицевой области и нарушение микрофлоры полости рта у больных ССД, необходима разработка и внедрение адаптированной схемы индивидуальной гигиены, включающей чистку языка и использование местных пробиотиков, что в составе комплексной терапии может улучшить результаты лечения ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусева НГ. Системная склеродермия — мультидисциплинарная проблема. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(2):10-4. [Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(2):10-4. (In Russ.)].
2. Мартынова ЕА, Макеева ИМ, Рожнова ЕВ. Полость рта как локальная экологическая система. Стоматология. 2008; 87(3):68-75. [Martyanova EA, Makeeva IM, Rozhnova EV. The oral cavity as a local ecological system. *Stomatologiya*. 2008;87(3):68-75. (In Russ.)].
3. Бекетова ТВ, Селифанова ЕИ. Патология пародонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):685-9. [Beketova TV, Selifanova EI. Periodontal pathology and systemic vasculitis: a look through the prism of interdisciplinary research. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):685-9. (In Russ.)].
4. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Лиля АМ. Пародонтит — предвестник ревматоидного артрита? Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):613-21. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Lila AM. Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(5):613-21. (In Russ.)].
5. Молоков ВД, Доржиева ЗВ. Индексная оценка кариеса зубов и заболеваний пародонта. Методическое пособие. Иркутск; 2008. С. 5-10. [Molokov VD, Dorzhieva ZV. *Indeksnyaya otsenka kariesa zubov i zabolevaniy parodonta. Metodicheskoe posobie* [Index assessment of dental caries and periodontal diseases. Methodological guide]. Irkutsk; 2008. P. 5-10].
6. Токмакова СИ, Бутакова ЛЮ, Ефремушкин ГГ и др. Микрофлора слизистой оболочки полости рта у пожилых лиц при общесоматической патологии. Стоматология. 2001;(4):24-7. [Tokmakova SI, Butakova LYu, Efremushkin GG, et al. Microflora of the oral mucosa in the elderly with general somatic pathology. *Stomatologiya*. 2001;(4):24-7. (In Russ.)].
7. Гринин ВМ, Караханян ВТ. Структура и клинические особенности патологии пародонта при системной склеродермии. Российская стоматология. 2009;(2):53-5. [Grinin VM, Karakhanyan VT. Structure and clinical features of periodontal pathology in systemic scleroderma. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2009;(2):53-5. (In Russ.)].
8. Baron M, Hudson M, Dagenais M, et al. Relationship Between Disease Characteristics and Oral Radiologic Findings in Systemic Sclerosis: Results From a Canadian Oral Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):673-80. doi: 10.1002/acr.22739.
9. Poole JL, Brewer C, Rossie K, et al. Factors related to oral hygiene in persons

- with scleroderma. *Int J Dent Hyg*. 2005 Feb; 3(1):13-7. doi: 10.1111/j.1601-5037.2004.00108.x.
10. Thombs BD, Hudson M, Bassel M, et al. Sociodemographic, disease, and symptom correlates of fatigue in systemic sclerosis: evidence from a sample of 659 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul 15;61(7):966-73. doi: 10.1002/art.24614.
11. Vincent C, Agard C, Barbarot S, et al. Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients. *Rev Med Interne*. 2009 Jan;30(1):5-11. doi: 10.1016/j.revmed.2008.06.012. Epub 2008 Aug 30.
12. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec;19(12):2317-23. doi: 10.1101/gr.096651.109. Epub 2009 Oct 9.
13. Ламонт РДж, Лантц МС, Берне РА, Лебланк ДДж, редакторы. Микробиология и иммунология для стоматологов. Москва: Практическая медицина; 2010. 504 с.
- [Lamont RDzh, Lantts MS, Berne RA, Leblank DDzh, editors. *Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov* [Microbiology and immunology for dentists]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. 504 p.]
14. Селифанова ЕИ, Симонова МВ. Одонтогенная инфекция и дисбактериоз полости рта при синдроме и болезни Шегрена. *Dental Forum Россия*. 2009;(2):61-5. [Selifanova EI, Simonova MV. Odontogenic infection and dysbiosis of the oral cavity in Sjogren's syndrome and disease. *Dental Forum Rossiya*. 2009;(2):61-5. (In Russ.)].
15. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007;43:160-232. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x.
16. Mineoka T, Awano S, Rikimaru T, et al. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia in subgingival plaque. *J Periodontol*. 2008 Apr;79(4):670-6. doi: 10.1902/jop.2008.070398.
17. Vincent C, Agard C, Barbarot S, et al. Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010 Jun;111(3):128-34. doi: 10.1016/j.stomax.2010.04.001. Epub 2010 May 31.
18. Комаровская ТП. Видовая характеристика нормальной микрофлоры кишечника человека и некоторых видов лабораторных животных и патологических очагов при гнойно-воспалительных заболеваниях человека. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1984. 30 с.
- [Komarovskaya TP. Specific characteristics of the normal intestinal microflora of humans and some types of laboratory animals and pathological foci in purulent-inflammatory diseases of humans. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1984. 30 p.]
19. Орехова ЛЮ, Жаворонкова МД, Суборова ТН. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств. *Пародонтология*. 2013;2(18):9-13.
- [Orehova LJ, Zhavoronkova MD, Suborova TN. Modern technologies of bacteriological research of periodontal spaces. *Parodontologiya*. 2013;(18): 9-13 (In Russ.)].
20. Ушаков ПВ, Царев ВН. Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. Москва: Практическая медицина; 2019. 25 с.
- [Ushakov PV, Tsarev VN. *Antimikrobnaya terapiya v stomatologii. Printsipy i algoritmy* [Antimicrobial therapy in dentistry. Principles and algorithms]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. 25 p.]
21. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):1029-33. doi: 10.1093/rheumatology/kem022. Epub 2007 Apr 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

31.01.2021/25.07.2021/1.08.2021

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.

Есаян М.С. <https://orcid.org/0000-0001-8861-6077>

Селифанова Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-4242-7059>

Маргарян Э.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-2822>

Бекетова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Дёмина А.Б., Андрианова И.А.

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

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — представить собственный опыт применения ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО α) во время беременности у женщин с анкилозирующим спондилитом (АС), оценить активность АС и исходы гестации.

Пациенты и методы. Проведено проспективное наблюдение 55 беременных с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Прослежено 56 беременностей. Средний возраст пациенток составлял $31,7 \pm 4,7$ года, продолжительность болезни — $132,2 \pm 85,4$ мес. Медиана BASDAI по триместрам беременности — 2,4 [1,2; 4,4], 2,7 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,5; 4,0] соответственно. иФНО α за 3 мес до наступления беременности получали 14 женщин.

Результаты и обсуждение. В I триместре иФНО α применяли 9 (16,1%) пациенток, во II — 9 (16,1%) и в III — 5 (9,3%); медиана BASDAI по триместрам составляла 2,3 [1,0; 3,7], 3,4 [1,2; 3,5], 3,0 [0,8; 3,4] соответственно. Все пациентки, отменившие иФНО α накануне или на ранних сроках беременности, имели показания к возобновлению терапии во второй половине гестации. Отмена иФНО α в конце II триместра не являлась фактором риска высокой активности в III триместре. Имел место 1 неблагоприятный исход беременности. В остальных случаях роды произошли на сроке $38,9 \pm 1,4$ нед, масса тела новорожденных — $3273,1 \pm 435,6$ г.

Заключение. Женщинам с АС, планирующим беременность, необходимо назначать препараты с максимально разрешенным сроком применения во время гестации. Отмена иФНО α перед беременностью и на ее ранних сроках — фактор риска высокой активности АС, при этом возобновление терапии иФНО α во время беременности не всегда эффективно.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; беременность.

Контакты: Ольга Аркадьевна Кричевская; o.krichevskaya@mail.ru

Для ссылки: Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ и др. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности. Современная ревматология. 2021;15(5):44–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-44-50

Use of inhibitors of tumor necrosis factor α in women with ankylosing spondylitis during pregnancy

Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Ilyinykh E.V., Demina A.B., Andrianova I.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to present our own experience of tumor necrosis factor α (TNF α) inhibitors (iTNF α) usage during pregnancy in women with ankylosing spondylitis (AS), to assess AS activity and outcomes of gestation.

Patients and methods. A prospective observation of 55 pregnant women with AS who met the modified New York criteria of 1984. Fifty-six pregnancies were followed. The average age of the patients was 31.7 ± 4.7 years, the duration of the disease was 132.2 ± 85.4 months. The median BASDAI for pregnancy trimesters was 2.4 [1.2; 4.4], 2.7 [1.4; 4.2] and 2.2 [1.5; 4.0], respectively. 14 women received iTNF α 3 months before pregnancy.

Results and discussion. In the first trimester, TNF α was used in 9 (16.1%) patients, in the second — in 9 (16.1%) and in the third — in 5 (9.3%); the median BASDAI for trimesters was 2.3 [1.0; 3.7], 3.4 [1.2; 3.5], 3.0 [0.8; 3.4], respectively. All patients who discontinued iTNF α just before or in early pregnancy had indications for resuming therapy in the second half of gestation. Cancellation of iTNF α at the end of the second trimester was not a risk factor for high activity in the third trimester. There was 1 adverse pregnancy outcome. In other cases, childbirth occurred at 38.9 ± 1.4 weeks, newborns' body weight was 3273.1 ± 435.6 g.

Conclusion. Women with AS who plan a pregnancy should be prescribed drugs with the maximum allowed duration of use during gestation. Cancellation of iTNF α before and in early pregnancy is a risk factor for high AS activity, while renewal of iTNF α therapy during pregnancy is not always effective.

Key words: ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor α inhibitors; pregnancy.

Contact: Olga Arkadievna Krichevskaya; o.krichevskaya@mail.ru

For reference: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilyinykh EV, et al. Use of inhibitors of tumor necrosis factor α in women with ankylosing spondylitis during pregnancy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):44–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-44-50

В начале XXI в. достигнут значительный прогресс в лечении спондилоартритов (СпА) благодаря как новой стратегии терапии «Лечение до достижения цели», так и широкому внедрению в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Улучшение качества жизни больных, сохранение их функционального статуса и социальной активности привели к изменению отношения к беременности ревматологов и пациенток и, как следствие, к росту числа родов у женщин со СпА [1]. Несмотря на увеличение количества ГИБП, зарегистрированных для лечения СпА, данные о безопасности этих препаратов при планировании и в ходе беременности значительно запаздывали. В консенсусном документе по применению противоревматических препаратов во время гестации, разработанном 29 экспертами из разных стран Западной Европы и опубликованном в 2006 г. [2], имелись указания лишь в отношении двух ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α): в связи с малочисленностью данных этанерцепт (ЭТЦ) и инфликсимаб (ИНФ) не рекомендовались к использованию во время беременности (уровень доказательности — IV), невзирая на отсутствие у них эмбриотоксичности и тератогенности в исследованиях на животных, а также повышенного риска врожденных аномалий у детей, матери которых по поводу болезни Крона или ревматоидного артрита (РА) получали эти препараты во время гестации. В 2008 г. в связи с увеличением числа пациенток репродуктивного возраста, использовавших иФНО α , были опубликованы обновленные данные о безопасности ГИБП во время беременности [3], однако эксперты разошлись во мнениях о возможности использования такой терапии при гестации.

Безусловно, изучение влияния лекарственных средств на течение и исход беременности, определение их эмбриотоксичности и отсроченного действия на здоровье ребенка — очень сложная задача. По этическим соображениям беременных не включают в предрегистрационные исследования, а в редких случаях наступления беременности прием изучаемого препарата немедленно прекращают, поэтому информация о его эмбриофетотоксичности и тератогенном действии ограничивается данными доклинических исследований на животных, которые могут быть использованы лишь для прогнозирования возможных рисков у человека. Кроме того, на фармакокинетику препарата могут влиять физиологические изменения, связанные с беременностью (колебание уровня стероидных гормонов, активности печеночных ферментов и др.), появление дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения и собственно плаценты [4].

Тем не менее, несмотря на дефицит данных о безопасности ГИБП, в реальной клинической практике достаточное количество женщин получали иФНО α при гестации: поскольку планируется не более 50% беременностей, пациентки продолжали терапию, не зная о том, что ждут ребенка [5]. По мере накопления опыта использования различных лекарственных средств, в том числе ГИБП, во время гестации, создания регистров беременных и возрастающей потребности в определении возможности использования новых препаратов у беременных в 2014 г. американское Агентство по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), учитывая ограниченную информативность традици-

онных категорий безопасности лекарств (А, В, С, D, X), ввело новые требования к содержанию инструкций по медицинскому применению препаратов, обязав производителей указывать обобщенную информацию о постмаркетинговых исследованиях, оценке риска/пользы и данных регистров беременностей. В 2015 г. были опубликованы рекомендации саммита ACR (American College of Rheumatology) по репродуктивному здоровью женщин с аутоиммунными и системными воспалительными заболеваниями, в которых иФНО α рассматривались как препараты с относительно низким риском появления пороков развития у плода и указывалась вероятная совместимость иФНО α с беременностью [5]. Большинство иФНО α рекомендовалось отменять на 30–32-й неделе беременности для предотвращения их проникновения через плаценту и потенциальной иммуносупрессии новорожденных, также отмечалась необходимость отсрочки на 5 мес использования живых вакцин у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию иФНО α . Хотя авторы акцентировали внимание на безопасности цертолизумаба пэгбола (ЦЗП) в связи с его минимальным переносом через плацентарный барьер и отсутствием роста инфекций в течение первого года жизни у младенцев, матери которых продолжали терапию препаратом в III триместре беременности, четких указаний на возможность использования этого препарата в ходе всей гестации представлено не было.

Знаковым для ревматологов Европы, включая Россию, стал 2016 г., когда были опубликованы рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по использованию антиревматических препаратов при планировании и во время беременности, а также при лактации [6]. Согласно этим рекомендациям, ряд иФНО α : ИНФ, адалимумаб (АДА), ЭТЦ, ЦЗП допускались к применению в эти периоды жизни женщин (уровень рекомендаций — В), причем ИНФ и АДА — только в первой половине гестации (до 20-й недели), а ЭТЦ и ЦЗП из-за низкого уровня их прохождения через плацентарный барьер — и во второй половине беременности (до 30–32-й недели и на протяжении всей гестации соответственно). В связи с малочисленностью исследований голимумаб (ГЛМ) не был рекомендован к использованию при планировании и во время беременности, несмотря на имеющиеся данные об отсутствии повышенного уровня врожденных пороков развития.

В российских клинических рекомендациях 2017 г. [7] среди ГИБП, применяемых при анкилозирующем спондилите (АС), иФНО α рассматриваются как препараты низкого риска у беременных и четыре из них допускаются к применению во время гестации: ИНФ — до 16-й недели, ЭТЦ и АДА — до конца II триместра, ЦЗП — в течение всей беременности (уровень доказательности — В для всех приведенных рекомендаций). Если в связи с активностью заболевания у матери лечение АДА и ЭТЦ было продолжено в III триместре, то вакцинация ребенка живыми вакцинами должна быть отложена до 7-месячного возраста (уровень доказательности — С). С учетом низкого уровня доказательности безопасности ГЛМ (в I триместре беременности уровень доказательности — D, во второй половине — нет данных) его не назначают при гестации.

В соответствии с рекомендациями ACR 2020 г. по ведению пациенток репродуктивного возраста с ревматическими и скелетно-мышечными заболеваниями [8] иФНО α так-

же считаются совместимыми с беременностью: ИНФ, ЭТЦ, АДА и ГЛМ условно рекомендованы до конца II триместра, ЦЗП — в течение всей гестации («настоятельно рекомендован» — «strongly recommend»).

Частота использования иФНОα во время беременности у женщин со СпА чрезвычайно различается в разных исследованиях. Так, по данным Норвежского национального регистра [9], в котором с 2006 по 2016 г. было прослежено 177 беременностей у 166 женщин со СпА, иФНОα по триместрам беременности получали 6, 4 и 1% пациенток соответственно, тогда как до беременности — 44% больных. В исследовании C.J.F. Smith и соавт. [10], основанном на изучении проспективной когорты беременных с АС (n=129) и псориатическим артритом (n=117) из США и Канады, частота применения иФНОα составила 81,4%. В работе E. Ewouke и соавт. [11] были использованы базы данных 16 страховых компаний США за период с 2004 по 2015 г., содержащие информацию о женщинах с различными воспалительными заболеваниями, в том числе о 2706 пациентках с АС, у которых беременность закончилась рождением живых детей. В контрольную группу вошли 2365 женщин с АС, не имевших гестаций за анализируемый период. Терапию иФНОα по триместрам беременности получали 26, 11 и 9% больных АС соответственно, при этом в отсутствие беременности женщины с АС находились на лечении иФНОα в 47% случаев. Интересно, что с 2004 по 2008 г. беременным чаще назначался ЭТЦ, с 2009 по 2014 г. отмечалась тенденция к увеличению использования ИНФ и АДА, а в 2015 г. наиболее часто применялся АДА. Необходимо указать, что исследование ограничено 2015 г., когда достоверной информации о возможности применения ЦЗП в течение всей гестации было недостаточно.

По данным собственного ретроспективного исследования (2016–2017 гг.), основанного на анкетировании женщин с АС, на момент зачатия иФНОα (АДА, ЭТЦ) получали 6,9%, в I и II триместрах — всего 2,3% респонденток [1]. Что касается безопасности иФНОα при гестации у женщин с иммуновоспалительными заболеваниями, то, по данным систематического обзора проспективных и ретроспективных исследований, выполненных в 2015–2019 гг. [12], на фоне терапии АДА, ЭТЦ, ЦЗП частота спонтанных аборт (0,4–17,4%), преждевременных родов (3,2–11,5%), врожденных пороков развития (1,9–6,2%) не отличались от общепопуляционной, что подтверждает полученные ранее сведения о профиле безопасности иФНО; серьезные инфекции были зафиксированы у 0–7,9% младенцев. У детей, матери которых получали ИНФ во время беременности, серьезные инфекции встречались в среднем в 18,2% случаев. При этом только в одном исследовании, включавшем женщин с воспалительными заболеваниями кишечника, была выявлена высокая частота острых респираторных инфекций у детей первого года жизни: у 37% — при лечении ИНФ в первой половине гестации и у 45,6% — на поздних сроках беременности (различия незначимы).

Нами не найдено обобщенных данных о частоте назначения иФНОα беременным с АС в России, активности заболевания в ходе гестации, исходах и осложнениях беременности на фоне терапии иФНОα.

Цель исследования — описать собственный опыт применения иФНОα у женщин с АС во время беременности, оценить активность заболевания и исходы гестации на фо-

не терапии иФНОα.

Пациенты и методы. С 2016 по 2021 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) проведено проспективное наблюдение 55 беременных с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст женщин составил $31,7 \pm 4,7$ года, продолжительность болезни — $132,2 \pm 85,4$ мес.

Прослежено 56 беременностей, из которых 54 (96,4%) закончились рождением живых детей, медиана срока родоразрешения — 39 [38; 40] нед. Масса тела новорожденных — в среднем $3410,8 \pm 418,2$ г, рост — $51,8 \pm 2,1$ см. Неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы в 2 (3,8%) случаях: неразвивающаяся беременность на сроке 18 нед у женщины с умеренной активностью АС и отягощенным акушерским анамнезом и оперативное родоразрешение на сроке 23 нед в связи с критическим состоянием плода у больной с высокой активностью АС за счет выраженности аксиальных, внеаксиальных и внескелетных проявлений.

Визиты к ревматологу проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Для определения активности АС использовались рекомендованные ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с расчетом по уровню СРБ) [13]. Значение BASDAI увеличивалось в I триместре ($2,4 [1,2; 4,4]$) по сравнению с месяцем зачатия ($1,4 [0,4; 3,0]$; $p < 0,05$) и не изменялось во II и III триместрах: $2,7 [1,4; 4,2]$ и $2,2 [1,5; 4,0]$ соответственно. Во II триместре беременности имела тенденция к усилению активности АС по ASDAS-СРБ: $1,9 [1,6; 2,7]$, $2,3 [1,6; 2,8]$ и $2,1 [1,4; 2,0]$ соответственно в I–III триместрах, и увеличению уровня СРБ ($6,7 [2,5; 14,7]$) по сравнению с I триместром ($4,3 [2,1; 8,9]$; $p < 0,05$), медиана (Me) значения СРБ в III триместре составила $4,7 [2,3; 11,3]$.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на момент зачатия, в I, II и III триместрах принимали 23 (41,1%), 20 (35,7%), 32 (57,1%) и 24 (42,9%) женщины соответственно. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен, который отменяли у всех пациенток не позднее 32-й недели беременности. Для определения суммарной дозы НПВП рассчитывали индекс приема НПВП [14], который в I триместре ($5,8 [2,9; 11,8]$) был ниже, чем за 3 мес до беременности ($28,6 [16,7; 50]$) и во II ($15,5 [4,7; 32,1]$) и III ($24,4 [8,9; 50,0]$) триместрах ($p < 0,05$).

Сульфасалазин (СФ) во время беременности принимали 7 (12,5%) пациенток в дозе $1,25 \pm 0,25$ г/сут. Глюкокортикоиды (ГК) в I, II и III триместрах получали 4 (7,1%), 8 (14,3%) и 10 (17,9%) женщины соответственно. Назначение ГК при высокой активности АС, обусловленной выраженной аксиальной и внеаксиальной проявлениями, не приводило к снижению активности заболевания: BASDAI во II и III триместрах составлял $5,5 \pm 0,6$ и $5,8 \pm 1,3$ ($p > 0,05$).

Лечение иФНОα за 3 мес до беременности проводилось 14 женщинам, из них АДА — 5, ГЛМ — 1, ИНФ — 4, ЦЗП — 3, ЭТЦ — 1. Ни у одной пациентки не было высокой активности АС: за 0–3 мес до зачатия BASDAI составлял $2,4 [0,8; 3,5]$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Применение иФНОα во время беременности, n
Table 1. Use of iTNFα during pregnancy, n

Препарат	I	Триместр II	III
АДА	3	3	—
ИНФ	1	—	—
ГЛМ	1	—	—
ЭТЦ	1	1	—
ЦЗП	3	5	5
Всего	9	9	5

При этом у пациенток, отменивших иФНОα накануне беременности, отмечено нарастание активности АС в течение всей гестации: индекс BASDAI по триместрам беременности — 5,2 [3,1; 6,0]; 5,7 [5,0; 6,1] и 6,7 [5,3; 7,3] соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 12 (Data Analysis Software System, StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовался U-тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения либо Ме с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. В I триместре беременности иФНОα получали 9 (16,1%) пациенток, во II — 9 (16,1%) и в III — 5 (9,3%; табл. 1). За 3 мес до зачатия на терапии различными иФНОα находились 14 женщин, к I триместру беременности 5 из них отменили препараты самостоятельно или по рекомендации ревматологов, наблюдавших их до включения в исследование. Одна больная самостоятельно прекратила лечение ИНФ на ранних сроках беременности. В I триместре мы отменяли ГЛМ, поскольку он не рекомендован к применению во время гестации. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями терапия АДА и ЭТЦ проводилась до конца II триместра, ЦЗП — до конца беременности [7].

В ходе гестации 12 (21,4%) женщин имели показания к инициации или возобновлению лечения иФНОα. Во II триместре у 2 пациенток была начата терапия ЦЗП в связи с рецидивами увеита и нарастанием выраженности воспалительной боли в спине и утренней скованности у одной из них. Высокая активность АС за счет аксиальных и внеаксиальных проявлений еще у 10 пациенток (во II триместре — у 7 и в III триместре — у 3) послужила показанием к назначению ЦЗП, однако по организационным причинам (недоступность препарата) лечение не было проведено; назначенные ГК недостаточно эффективно контролировали симптомы заболевания. Интересно, что 7 из 12 беременных, имевших показания к назначению иФНОα начиная со II триместра, отменили их накануне зачатия или на ранних сроках гестации.

Активность АС у беременных, получавших иФНОα, представлена в табл. 2. Из анализа активности заболевания во II триместре были исключены 2 пациентки, которым те-

Таблица 2. Активность АС у беременных, получавших иФНОα, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. AS activity in pregnant women receiving iTNFα, Ме [25; 75th percentile]

Показатель	I (n=9)	Триместр II (n=7)	III (n=5)
BASDAI	2,3 [1,0; 3,7]	3,4 [1,2; 3,5]	3,0 [0,8; 3,4]
ASDAS-CPB	1,8 [1,2; 1,9]	1,8 [1,3; 1,9]	1,6 [0,7; 2,6]
CPB, мг/л	2,7 [1,3; 6,5]	4,0 [0,7; 4,5]	7,3 [2,2; 11,6]

рапия ЦЗП была инициирована на 16-й и 17-й неделях гестации, при этом их данные вошли в анализ активности АС в III триместре.

У одной больной, получавшей ЭТЦ, в I триместре имелись высокая активность АС по BASDAI (4,4) при нормальном уровне CPB (4,0 мг/л) и умеренная активность по индексу ASDAS-CPB (1,9); выявленное соотношение сохранялось и во II триместре. Необходимо отметить, что высокая активность по BASDAI определялась выраженностью общей слабости/утомляемости (7 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ), связанной с физиологически протекающей беременностью, что подтверждает необходимость модификации индексов активности АС для использования их во время гестации. У другой пациентки, леченной АДА, в I триместре отмечалась высокая активность АС по ASDAS-CPB (2,8) при умеренном повышении уровня CPB (8,9 мг/л) и BASDAI (3,8). У остальных женщин, продолжавших инициированную до беременности терапию иФНОα до сроков, определенных российскими клиническими рекомендациями [7], и не имевших высокой активности на момент зачатия, отрицательной динамики клинических проявлений АС, уровня CPB, значений BASDAI и ASDAS-CPB не выявлено.

У пациенток, отменивших иФНОα в конце II триместра, среднее значение BASDAI в III триместре ($3,0 \pm 1,3$) не отличалось от такового во II триместре ($3,5 \pm 1,4$; $p > 0,05$). Таким образом, отмена иФНОα во II триместре не являлась фактором риска высокой активности АС в III триместре.

У 3 женщин, получавших ЦЗП в течение всей гестации, сохранялась низкая активность АС: BASDAI по триместрам беременности составил 1,2 [0,7; 1,2], 1,2 [0; 1,2] и 0,8 [0,8; 0,8].

В предыдущих работах нами было показано, что отмена иФНОα накануне зачатия или в I триместре беременности является предиктором высокой активности АС, начиная со II триместра [1, 15]. Данный вывод находит подтверждение и в других исследованиях [16, 17]. Однако сообщений об эффективности инициации терапии или повторного назначения иФНОα во время беременности в литературе крайне мало. Представляет интерес работа голландских авторов [16], которые оценили эффективность возобновления терапии иФНОα у женщин с аксиальным СпА и РА, отменивших препараты этой группы на малых сроках беременности. Было показано, что назначение иФНОα потребовалось в 41,7% случаев при СпА и в 66,6% — при РА. При РА на фоне возобновления терапии иФНОα

активность заболевания статистически значимо снижалась, что проявлялось уменьшением средних значений индекса DAS28 с 4,3 до 2,6 и концентрации СРБ с 26 до 8 мг/л, тогда как при СпА наблюдались лишь незначимая тенденция к уменьшению значений ASDAS-СРБ (с 4,0 до 3,7; $p>0,05$) и сохранение повышенного уровня СРБ, несмотря на его снижение по сравнению с исходным показателем (с 18,5 до 12 мг/л; $p<0,05$).

У одной беременной с АС, включенной в наше исследование, инициирована терапия ЦЗП во II триместре после отмены ИНФ на малых сроках гестации. Приводим это наблюдение.

Пациентка В., 36 лет, первобеременная, обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой на сроке 13–14 нед с жалобами на боль в грудном отделе позвоночника воспалительного ритма, утреннюю скованность в течение 1 ч, боль в правом глазу, «пелену» перед правым глазом.

Из анамнеза известно, что в 16 лет впервые возникли эпизоды боли в грудном отделе позвоночника воспалительного ритма, передний увеит левого глаза, наблюдалась у офтальмолога. До 23 лет чувствовала себя удовлетворительно, затем стала беспокоить боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника воспалительного ритма, диагноз не был установлен, принимала НПВП по требованию. В 28 лет (2014 г.) появились артриты височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС), которые купировались приемом НПВП, выполнена артропластика левого ВНЧС. В 30 лет — передний увеит с вовлечением обоих глаз. С этого же времени боль в грудном отделе позвоночника приобрела стойкий характер, отмечались артриты мелких суставов правой стопы; уровень СРБ — 9,2 мг/л, СОЭ — 10 мм/ч. Постоянно принимала НПВП.

В 31 год (февраль 2015 г., через 15 лет после начала заболевания) установлен диагноз АС. В апреле того же года после перенесенной сальмонеллезной инфекции усилились проявления суставного синдрома, возник дактилит. Назначены СФ 2,0 г/сут, эторикоксиб 90 мг/сут, однако эффект был недостаточным.

С октября 2015 г. по декабрь 2017 г. получала ИНФ 300 мг по стандартной схеме. Активность АС низкая, боль в спине, увеит не рецидивировали. НПВП — по требованию, СФ отменен.

В январе 2018 г. в связи с планируемой беременностью прекращена терапия ИНФ. С марта 2018 г. — боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, утренняя скованность до второй половины дня, рецидивы увеита, коксит; уровень СРБ — 26 мг/л, СОЭ — 30 мм/ч. Ежедневный прием НПВП не давал эффекта. С июня по декабрь 2018 г. получала АДА 40 мг подкожно каждые 2 нед с недостаточным эффектом, наблюдались рецидивы увеита обоих глаз. С января 2019 г. по август 2020 г. — возобновление терапии ИНФ 300 мг с положительным эффектом: BASDAI — 2,0, прием НПВП по требованию. В связи с наступившей беременностью ИНФ отменен на сроке 4–5 нед.

При осмотре: болезненность при пальпации в области I, VII груднореберных сочленений с двух сторон, мест прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости справа; индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) — 5. Периферических артритов нет. Экскурсия грудной клетки — 4 см, модифицированный тест Шобера — 3,5 см, боковые сгибания позвоночника — 18 см, максимальное расстояние между

Таблица 3. Течение АС у пациентки В. во время беременности
Table 3. The course of AS in patient В. during pregnancy

Показатель	До зачатия 0–3 мес ИНФ, ибупрофен 400 мг 1 раз в неделю	5–13 нед не получала терапию	13–14 нед (визит 1) обращение в НИИР им. В.А. Насоновой	Срок беременности 16 нед (визит 2) ЦЗП индукционная доза, затем 200 мг	20–21 нед (визит 3) ЦЗП, ибупрофен 400–800 мг	33–34 нед (визит 4) ЦЗП
Боль в спине по ЧРШ	3	7	7	5	5	
Ночная боль по ЧРШ	2	6	6	5	4	
Утренняя скованность, мин	10	70	70	20	20	
Энтезит, MASES	—	—	5	2	4	
Увеит	—	—	OD	OD	OD	
BASDAI	2,0	5,2	5,2		3,1	3,0
ASDAS-СРБ	—	—	3,4		2,6	2,7
СРБ, мг/л	—	—	7,2		12,0	11,6
Нб, г/л	—	—	122		105	114

Примечание. OD — правый глаз.

медиальными лодыжками — 90 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 75°, расстояние «затылок — стена» — 0 см.

В анализах крови: Hb — 122 г/л, л. — $10,4 \cdot 10^9$ /л, СРБ — 7,2 г/л. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы. Обзорная рентгенография таза (2019 г.): двусторонний сакроилиит II стадии. Заключение офтальмолога: рецидивирующий передний увеит правого глаза, обострение; рецидивирующий передний увеит левого глаза; местная терапия ГК, НПВП, мидриатиками.

Установлен диагноз: АС (с ювенильным началом), HLA-B27-позитивный, развернутая стадия, активность высокая (BASDAI 5,2, ASDAS-СРБ 3,4), с внеаксиальными (энтезит, коксит, артриты в анамнезе) и внескелетными (увеит) проявлениями, Функциональный класс II. Беременность 13–14 нед.

Рекомендован прием ибупрофена 1200 мг/сут, на фоне терапии которым в течение 2 нед несколько уменьшилась боль в спине, однако боль в глазу, нечеткость зрения и «пелена» перед правым глазом сохранялись. С 16-й недели беременности инициирована терапия ЦЗП.

Течение АС во время беременности представлено в табл. 3.

В данной работе не применялись стандартные методы оценки эффективности лекарственного препарата, такие как ASAS20 и др., поскольку на динамику входящих в них параметров могут влиять изменения, связанные с беременностью.

Через 5 нед терапии ЦЗП было отмечено уменьшение утренней скованности до 20 мин, незначительное снижение интенсивности общей и ночной боли в спине (на 2 и 1 пункт по ЧРШ), уменьшение значений BASDAI на 40,4% и ASDAS-СРБ на 23,5%, при этом наблюдалось увеличение уровня СРБ и сохранение активности увеита. В III триместре продолжилось незначительное уменьшение выраженности ночной боли (на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем), однако динамики других клинических и лабораторных параметров до конца беременности не выявлено; вследствие сохраняющейся активности увеита было выполнено 15 субконъюнктивальных инъекций ГК. На сроке 38 нед беременности проведено экстренное кесарево сечение (КС) в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек. Родилась девочка (масса тела — 3340 г, рост — 53 см), период ранней неонатальной адаптации без осложнений.

Обсуждение. Приведенный клинический случай еще раз подтверждает ошибочность тактики отмены на ранних сроках гестации иФНОα, разрешенных к использованию во время беременности.

У 10 из 11 пациенток, получавших во время гестации иФНОα, беременность закончилась родами на сроке $38,9 \pm 1,4$ нед, средняя масса тела новорожденных состави-

ла $3273,1 \pm 435,6$ г, рост — $52,3 \pm 2,1$ см. В одном случае зафиксирован неблагоприятный исход беременности: у пациентки с отягощенным акушерским анамнезом (множественные безрезультатные попытки ЭКО), находящейся на терапии АДА, на 18-й неделе выявлена неразвивающаяся беременность [18].

Среди осложнений беременностей, закончившихся родами, отмечались угрожающий ранний выкидыш у женщины, получавшей ЭТЦ, и одни поздние преждевременные роды на 36-й неделе гестации у пациентки с внескелетным проявлением АС (болезнью Крона), применявшей ЦЗП в течение всей гестации и не имевшей высокой активности заболевания.

КС было выполнено 5 женщинам, в том числе экстренное — 2. В первом случае у пациентки, самостоятельно отменившей АДА на 4-й неделе гестации, с персистированием высокой активности АС в течение всей беременности, показанием к экстренным оперативным родам на 39-й неделе возникли преждевременный разрыв плодных оболочек, слабость родовой деятельности, гипоксия плода. В другом случае, у описанной выше пациентки В., получавшей ЦЗП, на 38-й неделе беременности экстренное КС потребовалось в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек.

У 3 новорожденных обнаружены малые аномалии развития сердца, все матери в I триместре гестации получали иФНОα (ЭТЦ, АДА, ЦЗП).

В настоящее время мнение исследователей о материнских и неонатальных исходах беременности при АС остается противоречивым. Хотя большинство авторов считают, что частота тяжелых осложнений беременности при АС не выше, чем в общей популяции, в ряде работ показан повышенный риск преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных [18], при этом связи между терапией иФНОα и увеличением частоты преждевременных родов, а также пороками развития новорожденных не выявлено. Учитывая малочисленность нашей группы, сделать однозначные выводы о влиянии иФНОα на осложнения и исходы беременности не представляется возможным.

Заключение. Для уточнения эффективности и безопасности терапии иФНОα у беременных с АС необходимо проведение многоцентровых исследований. Женщинам, планирующим беременность, следует назначать препараты с максимально разрешенным сроком применения во время гестации. Отмена иФНОα перед беременностью и на ее ранних сроках — фактор риска высокой активности АС, при этом возобновление терапии иФНОα во время беременности не всегда эффективно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ и др. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. Современная ревматология. 2019;13(1):71-9.
[Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, et al. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1): 71-9. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79
2. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. doi: 10.1186/ar1957. Epub 2006 May 11.
3. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii28-31.

doi: 10.1093/rheumatology/ken168.
4. Островская А, Шер С. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности. Педиатрическая фармакология. 2010;7(5):44-7. [Ostrovskaya A, Sher S. Features of pharmacokinetics of drugs during pregnancy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010;7(5): 44-7. (In Russ.)].
5. Kavanaugh A, Cush JJ, Setal AM. Proceedings from the American College of

- Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar;67(3):313-25. doi: 10.1002/acr.22516.
6. Gotestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.
7. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 380-9. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 380-9].
8. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-56. doi: 10.1002/art.41191
9. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1064-71. doi: 10.1093/rheumatology/key047
10. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, et al. Birth Outcomes and Disease Activity During Pregnancy in a Prospective Cohort of Women With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):1029-37. doi: 10.1002/acr.23924. Epub 2020 Jun 11.
11. Ewokure E, Panucci G, Goulding M, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors during pregnancy among women who delivered live born infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Mar;28(3):296-304. doi: 10.1002/pds.4695. Epub 2018 Nov 14.
12. Ghalandari N, Dolhain RJEM, Hazes JMW, et al. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1699-722. doi: 10.1007/s40265-020-01376-y.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
14. Dougados M. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):249-51. doi: 10.1136/ard.2010.133488. Epub 2010 Sep 9.
15. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Глухова СИ и др. Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):503-11. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Glukhova SI, et al. Assessment of the activity of ankylosing spondylitis during pregnancy using various indices. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):503-11. (In Russ.)].
16. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.
17. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(8):1109-15. doi: 10.3899/jrheum.171152. Epub 2018 Jul 1.
18. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Клименченко НИ и др. Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):412-9. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Klimenchenko NI, et al. Maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):412-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.07.2021/30.08.2021/5.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190147-6 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

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

Кричевская О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

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

Демина А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

Андрианова И.А. <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>

Определение точности оценки риска возникновения остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом с использованием прогностической модели, разработанной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и алгоритма FRAX

Кожевникова П.О.¹, Коваленко П.С.¹, Дыдыкина И.С.¹, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования — сравнение точности оценки риска возникновения низкоэнергетических переломов у больных ревматоидным артритом (РА) с использованием прогностической модели, разработанной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), и российской модели алгоритма FRAX.

Пациенты и методы. В проспективное многолетнее наблюдательное неинтервенционное исследование было включено 70 женщин в возрасте 40–80 лет с достоверным диагнозом РА (ACR, 1987). У всех больных исходно и в динамике проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, проанализированы клинико-anamnestические данные, в том числе сведения о переломах, произошедших за период наблюдения, подтвержденных медицинскими документами.

Результаты и обсуждение. Чувствительность и специфичность алгоритма FRAX составили 67 и 56%, чувствительность и специфичность прогностической модели НИИР им. В.А. Насоновой — 78 и 56% соответственно. Диагностическая точность алгоритма FRAX и прогностической модели находились на уровне 58 и 61% соответственно.

Заключение. Прогностическая модель, разработанная в НИИР им. В.А. Насоновой, показала более высокие диагностическую точность и чувствительность, а также сопоставимую специфичность с алгоритмом FRAX при оценке переломов у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; FRAX; остеопороз.

Контакты: Полина Олеговна Кожевникова; pk031@list.ru

Для ссылки: Кожевникова ПО, Коваленко ПС, Дыдыкина ИС и др. Определение точности оценки риска возникновения остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом с использованием прогностической модели, разработанной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и алгоритма FRAX. Современная ревматология. 2021;15(5):51–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-51-56

Determination of the accuracy of osteoporotic fractures risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using the prognostic model, developed at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, and the FRAX algorithm

Kozhevnikova P.O.¹, Kovalenko P.S.¹, Dydykina I.S.¹, Glukhova S.I.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: comparison of the accuracy of risk assessment of low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis (RA) using the prognostic model developed at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, and the Russian model of the FRAX algorithm.

Patients and methods. A prospective long-term observational non-interventional study included 70 women aged 40–80 years with a definite diagnosis of RA (ACR, 1987). All patients underwent dual-energy X-ray absorptiometry at baseline and over time; clinical and anamnesic data were analyzed, including information on fractures that occurred during the observation period, confirmed by medical documents.

Results and discussion. The sensitivity and specificity of the FRAX algorithm were 67 and 56%, the sensitivity and specificity of the prognostic model of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology — 78 and 56%, respectively. The diagnostic accuracy of the FRAX algorithm and the predictive model was 58 and 61%, respectively.

Conclusion. The predictive model developed at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, showed higher diagnostic accuracy and sensitivity, as well as comparable specificity with the FRAX algorithm in assessing fractures in RA patients.

Key words: *rheumatoid arthritis; FRAX; osteoporosis.*

Contact: *Polina Olegovna Kozhevnikova; pko31@list.ru*

For reference: *Kozhevnikova PO, Kovalenko PS, Dydykina, IS, et al. Determination of the accuracy of osteoporotic fractures risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using the prognostic model, developed at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, and the FRAX algorithm. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):51–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-51-56*

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]. В основе развития патологических изменений костной ткани у больных РА лежит хроническое воспаление, которое сопровождается усилением активации остеокластов и нарушением процессов костного ремоделирования с преобладанием резорбции кости над ее формированием, что приводит к локальной (периартикулярная остеопения) и генерализованной потере минеральной плотности костной ткани (МПК), нарушению ее микроархитектоники, вторичному остеопорозу (ОП) и повышенному риску развития остеопоротических переломов [1–5].

Риск низкоэнергетических переломов, возникающих при падении с высоты собственного роста или спонтанно, у больных РА в 1,5–2,2 раза выше, чем в общей популяции [6–8], что обусловлено не только влиянием хронического аутоиммунного воспаления на костную ткань, но и другими специфическими для РА факторами, среди которых прием глюкокортикоидов (ГК), функциональная недостаточность, снижение физической активности и повышенный риск падений [8–10], высокая распространенность коморбидных заболеваний [11, 12].

Выявление пациентов с РА, нуждающихся в противоопоротической терапии, — актуальная проблема современной ревматологии. Долгое время принятие решения о назначении лечения ОП основывалось на определении МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Снижение МПК по Т-критерию на $\geq 2,5$ стандартных отклонения соответствует ОП и является достоверным фактором риска низкоэнергетических переломов [8, 13]. Однако при РА остеопоротические переломы могут возникать на фоне нормальных значений МПК или остеопении, следовательно, определение МПК является универсальным инструментом оценки риска переломов.

В 2008 г. ВОЗ был разработан алгоритм FRAX [14] — программа, позволяющая определить 10-летнюю вероятность возникновения основных остеопоротических переломов и отдельно перелома проксимального отдела бедренной кости. Следует отметить, что РА был включен в алгоритм FRAX как независимый от МПК фактор риска переломов, поскольку у больных РА риск развития переломов значительно выше, предсказываемого с помощью оценки МПК. При этом применение алгоритма FRAX имеет ряд ограничений, как относящихся к общей популяции, так и специфичных для больных РА. Он не применим у женщин в менопаузе, у детей и мужчин до 50 лет, у пациентов, ранее получавших противоопоротическую терапию. Возрастные ограничения FRAX особенно критичны при РА, так как низкоэнергетические переломы у пациентов

молодого и среднего возраста встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту [15, 16]. В алгоритме FRAX не учитываются падения, являющиеся независимым фактором риска переломов, частота которых может быть повышена при РА из-за деформаций суставов, амиотрофии и миопатии, ведущих к снижению физической активности, нарушениям походки и балансировки тела [10]. Также не принимаются во внимание количественные показатели факторов риска, такие как дозозависимое влияние ГК, число ранее перенесенных переломов (после первого перелома риск последующего увеличивается в 2 раза, после второго — в 5 раз, а после третьего — в 8 раз) [17], индекс курения, количество употребляемого алкоголя. В 2011 г. были определены поправочные коэффициенты для пациентов, принимающих низкие ($< 2,5$ мг/сут) и высокие ($> 7,5$ мг/сут) дозы ГК, что должно способствовать более точной оценке риска переломов [18].

Данные о точности прогноза FRAX при РА разнятся, в то же время проспективные 10-летние наблюдения, позволяющие оценить чувствительность и специфичность алгоритма при данном заболевании, отсутствуют. Одни исследователи предполагают, что модель FRAX может недооценивать риск переломов у больных РА [19], другие считают, что она их переоценивает [20]. В зависимости от наличия определенных факторов РА может вносить больший или меньший вклад в риск возникновения переломов.

Учитывая важность оценки риска появления остеопоротических переломов у больных РА, в 2013 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) была разработана прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность развития низкоэнергетических переломов при этом заболевании [21]. В многофакторном анализе использованы данные 207 больных РА, у которых были определены факторы риска низкоэнергетических переломов и выполнена ДРА. Дискриминантный анализ был проведен в группах больных моложе и старше 65 лет. У пациентов моложе 65 лет выделены три основных фактора риска переломов, в том числе один количественный показатель: кумулятивная доза ГК и два качественных: ОП в шейке бедренной кости (ШБ) по данным ДРА и ишемическая болезнь сердца (ИБС). У лиц 65 лет и старше наиболее значимыми факторами риска переломов оказались кумулятивная доза ГК, рентгенологическая стадия РА, а также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

С использованием дискриминантного анализа были созданы математические модели для оценки прогноза переломов у больных РА. Площадь под кривой (AUC) составила $0,636 \pm 0,054$ (95% доверительный интервал, ДИ $0,510–0,723$) для модели, применяемой у пациентов моложе 65 лет, и $0,838 \pm 0,060$ (95% ДИ $0,720–0,955$) для модели, рассчитанной для лиц старше 65 лет, что указывает на умеренную и высокую прогностическую силу соотношения чувствительность/специфичность полученных математических моде-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

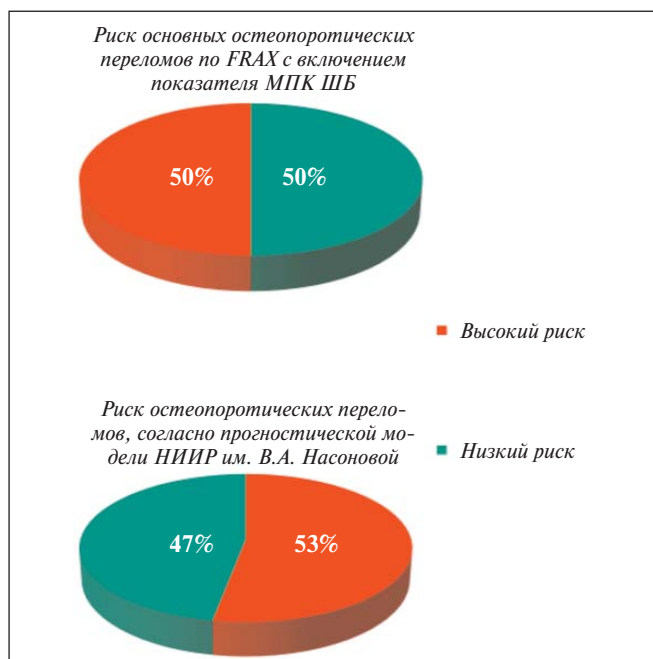
Таблица 1. Клиническая характеристика больных при включении в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients at baseline of the study

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±σ	55,4±7,85
ИМТ, кг/м², М±σ	25,9±4,24
DAS28, М±σ	4,31±1,21
Прием ГК на момент обследования, n (%)	33 (47)
Куммулятивная доза ГК, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,69 [0; 51,1]
ОП в области ШБ, n (%)	24 (34)
ИБС, n (%)	12 (17)
Язвенная болезнь желудка и ДПК, n (%)	10 (14)
Перелом бедра у родителей, n (%)	4 (6)
Предшествующий перелом, n (%)	18 (26)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	3 (4)
II	25 (36)
III	24 (34)
IV	18 (26)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

лей. Для упрощения оценки риска появления низкоэнергетических переломов при РА в рутинной клинической практике на основе разработанной математической модели нами



Оценка вероятности возникновения переломов с использованием российского алгоритма FRAX и прогностической модели НИИР им. В.А. Насоновой

Assessment of the likelihood of fractures using the Russian FRAX algorithm and the prognostic model of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Таблица 2. Частота высокого, умеренного или низкого 10-летнего риска основных остеопоротических переломов по FRAX без учета МПК у больных РА, n (%)

Table 2. Frequency of high, moderate or low 10-year risk of major osteoporotic fractures according to FRAX, excluding BMD in RA patients, n (%)

Риск	Число больных (n=70)
Низкий	0
Умеренный	48 (69)
Высокий	22 (31)

была создана компьютерная программа. Автоматизация процесса расчета математической модели значительно снижает вероятность ошибки вычисления, увеличивает скорость расчета и делает возможным использование этого инструмента в ежедневной клинической практике.

Цель исследования — сравнение точности оценки риска возникновения низкоэнергетических переломов у больных РА с использованием прогностической модели, разработанной в НИИР им. В.А. Насоновой, и российской модели FRAX.

Пациенты и методы. В проспективное многолетнее наблюдательное неинтервенционное исследование «Остеопороз при РА: диагностика, факторы риска, переломы, лечение» включено 70 женщин 40–80 лет с достоверным диагнозом РА (American College of Rheumatology, ACR, 1987).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным исходно и в динамике проведена ДРА с оценкой МПК в области поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄) и ШБ. Оценка МПК проводилась на аппарате Hologic Discovery (США). Диагноз ОП устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. У всех больных РА анализировали клиничко-анамнестические данные, в том числе сведения о переломах, произошедших за период наблюдения и подтвержденных медицинскими документами. Вся информация вносилась в специально разработанные тематические карты и базу данных Exel.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistika for Windows версия 12.0 (StatSoft Inc., USA).

Длительность наблюдения составила 8,0±1,2 года. Клиническая характеристика больных РА на момент включения в исследование в 2011–2013 г. представлена в табл. 1.

Результаты. У всех пациенток ретроспективно произведен расчет 10-летней вероятности возникновения переломов с использованием российской модели FRAX с последующим определением групп низкого, умеренного и высокого риска развития переломов (табл. 2). Пациенткам с умеренным риском проведен перерасчет FRAX с учетом МПК в области ШБ с последующим их перераспределением в группы с высоким или низким риском переломов (см. рисунок). У пациенток, получавших ГК, использовали поправочный коэффициент. При дозе ГК <2,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) значение риска по FRAX для основных остеопоротических переломов умножали на 0,8, при дозе ≥7,5 мг/сут —

на 1,15, при дозе >2,5 мг/сут, но <7,5 мг/сут поправочный коэффициент не использовали. Также ретроспективно определен риск возникновения переломов, согласно прогностической модели НИИР им. В.А. Насоновой, с определением групп лиц высокого и низкого риска развития переломов (см. рисунок).

При оценке риска основных остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX (без учета МПК) высокий риск установлен у 22 (31%) пациенток, умеренный — у 48 (69%). После перерасчета FRAX с учетом МПК в области ШБ выявлено равное число больных с высоким и низким риском переломов — по 35 (50%) женщин. Согласно прогностической модели НИИР им. В.А. Насоновой, низкий риск возникновения низкоэнергетических переломов имели 33 (47%) пациентки, а высокий — 37 (53%). Прогноз математической модели, разработанной в НИИР им. В.А. Насоновой, в 66% случаев совпал с прогнозом алгоритма FRAX.

За период наблюдения произошло 23 низкоэнергетических перелома у 18 (26%) пациенток. Локализация и число переломов представлены в табл. 3.

Согласно алгоритму FRAX, 10-летняя вероятность развития перелома определялась как высокая у 12 (67%) из 18 больных РА, перенесших переломы, а по прогностической модели НИИР им. В.А. Насоновой — у 14 (78%). Чувствительность и специфичность алгоритма FRAX составили 67 и 56%, а прогностической модели НИИР им. В.А. Насоновой — 78 и 56% соответственно. Диагностическая точность алгоритма FRAX и прогностической модели — 58 и 61% соответственно. Сравнительная характеристика двух прогностических моделей представлена в табл. 4.

Обсуждение. Прогностическая модель НИИР им. В.А. Насоновой в сравнении с российской моделью FRAX показала более высокую чувствительность и сопоставимую специфичность при определении риска низкоэнергетических переломов у больных РА. Диагностическая модель считается приемлемой при показателях чувствительности и специфичности >50%, диагностический тест признается точным при приближении этих показателей к ≥80%.

По данным литературы, точность прогноза алгоритма FRAX в общей популяции характеризовалась преимущественно низкой чувствительностью и высокой специфичностью. Так, по результатам метаанализа, объединившего 7 исследований (n=57 027), чувствительность и специфичность алгоритма FRAX с использованием фиксированного порога терапевтического вмешательства составили 10,25 и 97,02% соответственно [22].

В совместном исследовании ученых США и Канады определены чувствительность и специфичность алгоритма FRAX с использованием фиксированного и возраст-зависимого порога (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG). В анализ были включены данные 54 459 женщин, которых наблюдали в течение 10,5 года. За это время у 11,4% из них произошли основные остеопоротические переломы. Чувствительность и специфичность FRAX при использовании фиксированного порога составили 20,3 и 92,7%, а при применении возраст-зависимого порога — 27,3 и 87,5% соответственно. При оценке данных показателей с помощью обоих порога была отмечена тенденция к более низкой чувствительности модели у больных 40–49 лет и к более высокой чувствительности у

Таблица 3. Локализация и число переломов, произошедших у больных РА за период наблюдения
Table 3. Localization and number of fractures in RA patients during the follow-up period

Локализация	Число переломов
Кости голени	5
Кости предплечья	6
Плечевая кость	4
Позвоночник	2
Кости таза	2
Ребра	2
Лопатка	1
Бедренная кость	1

Таблица 4. Сравнительная характеристика прогностических моделей
Table 4. Comparative characteristics of prognostic models

Результат	FRAX	Прогностическая модель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Истинно-положительный	12	14
Истинно-отрицательный	29	29
Ложноположительный	23	23
Ложноотрицательный	6	4

Примечание. Истинно-положительный результат — перелом у пациенток с высоким риском переломов; истинно-отрицательный — отсутствие перелома у пациенток с низким риском; ложноположительный результат — отсутствие перелома у больных с высоким риском; ложноотрицательный — перелом у больных с низким риском.

пациенток старческого возраста — 80–90 лет [23]. При оценке прогностической ценности российской модели FRAX для общей популяции, основанной на наблюдении за 224 женщинами 50–80 лет, ее чувствительность без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов составила 41%, специфичность — 77%; при учете показателей МПК ШБ чувствительность уменьшилась до 38%, а специфичность увеличилась до 82% [24]. Таким образом, в проведенных исследованиях алгоритм FRAX показал низкую чувствительность и высокую специфичность, что свидетельствует о недооценке риска возникновения переломов в общей популяции при его применении.

В цитируемых публикациях представлены результаты проспективных многолетних исследований и продольных исследований с ретроспективным сбором данных и сопоставлен прогнозируемый риск с фактически произошедшими переломами. В литературе мы не встретили исследований аналогичного дизайна при РА.

Заключение. Таким образом, собственные данные показали, что алгоритм FRAX обладал приемлемой чувствительностью, однако его специфичность у больных РА была ниже, чем в представленных выше работах. Следует отметить, что прогностическая модель НИИР им. В.А. Насоновой

также характеризовалась невысокой специфичностью при достаточно высокой чувствительности. Использование прогностической модели было более эффективным при выявлении больных РА с высоким риском переломов.

Настоящее исследование имело некоторые ограничения: продолжительность наблюдения менее 10 лет ($8,0 \pm 1,2$

года) и небольшое число пациенток (37, или 53%) из числа вошедших в разработку прогностической модели.

Учитывая перспективность модели, разработанной в НИИР им. В.А. Насоновой, для определения ее прогностической значимости необходимо продолжить исследование с включением большего числа больных РА.

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

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
2. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):330-6. doi: 10.1136/ard.2007.086348. Epub 2008 Mar 28
3. Schett G, Firestein GS. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):787-9. doi: 10.1136/ard.2009.121657. Epub 2010 Mar 18.
4. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1576-80. doi: 10.1136/ard.2003.016253.
5. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3104-12. doi: 10.1002/art.22117.
6. Kim SY, Solomon DH. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R154. doi: 10.1186/ar3107. Epub 2010 Aug 3.
7. Erwin J, Enki D, Woolf A. The risk of first and subsequent fractures in patients with rheumatoid arthritis in the UK. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):A184
8. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016 Sep;36(9):1205-14. doi: 10.1007/s00296-016-3453-z. Epub 2016 Mar 10.
9. Furuya T, Inoue E, Hosoi T, et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Apr;24(4):1257-65. doi: 10.1007/s00198-012-2080-0. Epub 2012 Jul 17.
10. Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Риск падений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):705-11. [Toropectsova NV, Feklistov AYU. The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(6):705-11. (In Russ.)].
11. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283-9. [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014;52(3):283-9. (In Russ.)].
12. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149-54. [Nikitina NM, Afanasyev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):149-54. (In Russ.)].
13. Vis M, Haavardsholm EA, Boyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2413-9. doi: 10.1007/s00198-010-1517-6. Epub 2011 Jan 13.
14. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
15. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, et al. Are Young Women and Men with Rheumatoid Arthritis at Risk for Fragility Fractures? A Population-Based Study. *J Rheumatol*. 2013 Oct;40(10):1669-76. doi: 10.3899/jrheum.121493. Epub 2013 Aug 15.
16. Lin YC, Li YH, Chang CH, et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int*. 2015 Feb;26(2):811-7. doi: 10.1007/s00198-014-2968-y. Epub 2014 Nov 20.
17. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int*. 2007 Jun;18(6):761-70. doi: 10.1007/s00198-006-0306-8
18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
19. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging*. 2019 Dec;36(12):1061-72. doi: 10.1007/s40266-019-00714-4.
20. Klop C, de Vries F, Bijlsma JW, et al. Predicting the 10-year Risk of Hip and Major Osteoporotic Fracture in Rheumatoid Arthritis and in the General Population: An Independent Validation and Update of UK FRAX Without Bone Mineral Density. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2095-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208958
21. Подворотова ММ. Факторы риска переломов костей скелета при ревматоидном артрите. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2013. 26 с. [Podvorotova MM. Risk factors for skeletal bone fractures in rheumatoid arthritis. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2013].
22. Jiang X, Gruner M, Tremollieres F, et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017 Jun;99:20-5. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.008. Epub 2017 Mar 6.
23. Crandall CJ, Schousboe JT, Morin SN, et al. Performance of FRAX and FRAX-B Based Treatment Thresholds in Women Aged 40 and Older: The Manitoba BMD Registry. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019 Aug; 34(8):1419-27. doi: 10.1002/jbmr.3717. Epub 2019 May 17.
24. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе. Современная ревматология. 2016;10(3):23-8. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV, Demin NV. Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):23-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-23-28

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
28.07.2021/10.09.2021/13.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонализированная терапии» (AAAA-A20-120040190015-5, 0397-2020-0002).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A20-120040190015-5, 0397-2020-0002 «Rheumatoid arthritis and comorbidity: diagnostics and personalized therapy».

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.

Кожевникова П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4600-7534>

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

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

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

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

Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике

Нестеренко В.А., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е., Роскидайло А.А., Амирджанова В.Н., Нурмухаметов М.Р., Лила А.М.

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

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (КС) — распространенная причина обращения за медицинской помощью, с которой связаны хроническая боль, потеря трудоспособности и инвалидизация. Одним из методов лечения ОА является локальное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК).

Цель исследования — оценка эффективности внутрисуставного (в/с) введения препарата ГлК высокой степени очистки (Армавискон Плюс) при ОА КС.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 58 пациентов (74,1% женщин и 25,9% мужчин, возраст $59,5 \pm 11,8$ года) с ОА КС, испытывающих умеренную/выраженную боль (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ). Всем больным проводилось в/с введение препарата Армавискон Плюс (2 мл 1,5% раствора) по 2 инъекции с интервалом в 7 дней. Критерием эффективности была динамика боли в покое и при движении (ВАШ 0–100 мм) и функции КС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–100 баллов) через 2 нед, 1 и 3 мес после курса терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения отмечалось значительное улучшение всех показателей. Средняя выраженность боли при движении исходно, через 2 нед, 1 и 3 мес составила 50 [40; 60], 30 [20; 40], 15 [0; 30], 20 [0; 30] мм ($p < 0,001$), в покое — 20 [10; 40], 5 [0; 20], 0 [0; 20], 10 [0; 20] мм ($p < 0,05$) по ВАШ. Средние значения функциональных показателей равнялись 40 [10; 60], 10 [0; 40], 20 [0; 40], 10 [10; 30] баллам по ЧРШ. Зафиксировано снижение потребности в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов: если исходно их принимали 67,1% больных, то через 3 мес — уже 36,1% ($p < 0,001$). Серьезных нежелательных реакций не отмечено.

Заключение. В/с введение ГлК является эффективным и безопасным методом лечения ОА КС. Препарат высокомолекулярной ГлК высокой степени очистки Армавискон Плюс показал хороший результат в отношении уменьшения боли и улучшения функции при ОА КС, а также благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его использование в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; лечение; внутрисуставные инъекции; гиалуроновая кислота.

Контакты: Вадим Андреевич Нестеренко; Swimguy91@mail.ru

Для ссылки: Нестеренко ВА, Бялик ЕИ, Макаров МА и др. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021;15(5):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-57-61

Evaluation of the effectiveness of intra-articular administration of highly purified hyaluronic acid in knee osteoarthritis in real clinical practice

Nesterenko V.A., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Roskidailo A.A., Amirdzhanova V.N., Nurmukhametov M.R., Lila A.M.

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

Knee osteoarthritis (kOA) is a common cause of turning for medical advice, associated with chronic pain and disability. One of the methods of OA treatment is the local administration of hyaluronic acid (HA) drugs.

Objective: to evaluate the effectiveness of intra-articular (IA) administration of highly purified HA (Armaviskon Plus) in kOA.

Patients and methods. The study group consisted of 58 patients (74.1% women and 25.9% men, aged 59.5 ± 11.8 years) with kOA, experiencing moderate/severe pain (≥ 40 mm on a visual analogue scale, VAS). All patients received IA injection of HA Armaviskon Plus (2 ml of a 1.5% solution), 2 injections with an interval of 7 days. The effectiveness criterion was the dynamics of pain at rest and during movement (VAS 0–100 mm) and the function of the knee joint according to a numerical rating scale (NRS 0–100 points) 2 weeks, 1 and 3 months after administration of therapy.

Results and discussion. During the treatment, there was a significant improvement in all indicators. The average severity of pain during movement at baseline, after 2 weeks, 1 and 3 months was 50 [40; 60], 30 [20; 40], 15 [0; 30], 20 [0; 30] mm ($p < 0.001$), at rest 20 [10; 40], 5 [0;

20], 0 [0; 20], 10 [0; 20] mm ($p < 0.05$) by VAS. The average values of functional indicators were 40 [10; 60], 10 [0; 40], 20 [0; 40], 10 [10; 30] scores according to the NRS. A decrease in non-steroidal anti-inflammatory drugs demand was recorded: 67.1% of patients were initially taking them, after 3 months — 36.1% ($p < 0.001$). No serious adverse reactions were noted.

Conclusion. IA administration of HA is an effective and safe method for the treatment of kOA. Armaviskon Plus, a highly purified high-molecular-weight HA drug, has shown good results in pain reduction and improvement of function in knee OA as well as a favorable safety profile, which makes it possible to recommend its use in real clinical practice.

Key words: osteoarthritis; knee joint; treatment; intra-articular injections; hyaluronic acid.

Contact: Vadim Andreevich Nesterenko; Swinguy91@mail.ru

For reference: Nesterenko VA, Byalik EI, Makarov MA, et al. Evaluation of the effectiveness of intra-articular administration of highly purified hyaluronic acid in knee osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021; 15(5):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-57-61

Остеоартрит (ОА) коленных суставов (КС) — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Заболевание характеризуется болью, прогрессирующим нарушением функции, на поздних стадиях — потерей трудоспособности и инвалидизацией [1–4]. В настоящее время для терапии ОА КС широко используются нефармакологические и фармакологические методы. К первой категории относятся физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура, ортезирование, коррекция избыточной массы тела. Вторая категория включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) и гиалуроновой кислоты (ГЛК). Наиболее широко для контроля боли и воспаления при ОА применяются НПВП, однако эти препараты могут вызвать развитие нежелательных реакций (НР), особенно у пациентов старших возрастных групп с тяжелой коморбидной патологией [5, 6].

Важное значение при лечении ОА КС имеет локальная инъекционная терапия (ЛИТ), позволяющая добиться быстрого уменьшения боли, восстановления функции и снижения потребности в НПВП [3, 7, 8]. Среди средств для ЛИТ центральную позицию занимают препараты ГЛК. Механизм их действия напрямую зависит от молекулярной массы ГЛК. После введения в сустав ГЛК с низкой (НМ) и средней молекулярной массой взаимодействует с рецепторами хондроцитов CD44, что приводит к усилению синтеза протеогликанов и эндогенного гиалуроната, улучшающего механические свойства синовиальной жидкости [1, 9–12]. С увеличением молекулярной массы ГЛК способность связываться с рецепторами CD44 снижается. Поэтому высокомолекулярные (ВМ) препараты ГЛК в большей степени выполняют функцию «протеза синовиальной жидкости», улучшая вязкоэластические свойства последней. Применение ВМ ГЛК представляется более целесообразным у лиц пожилого возраста, у которых отмечается снижение регенераторного и метаболического потенциала синовиоцитов [1, 9–12].

Препараты ГЛК активно используются в российской клинической практике. Однако у многих отечественных и зарубежных экспертов нет единого мнения об эффективности данного метода лечения [7, 8]. Поскольку эта тема представляет большой интерес для практикующих врачей, мы провели собственное исследование эффективности препарата ВМ ГЛК в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценка эффективности препарата ВМ ГЛК высокой степени очистки Армавискон Плюс при ОА КС.

Пациенты и методы. Исследование носило пилотный наблюдательный характер. Проводилась оценка терапевтического действия внутрисуставного (в/с) введения препарата Армавискон Плюс, содержащего в 2 мл 1,5% раствора 3 Мда ГЛК высокой степени очистки. Препарат ГЛК применяли по стандартным показаниям, в соответствии с утвержденной Минздравом России инструкцией, и вводили в КС дважды с интервалом в 1 нед.

Исследуемую группу составили 58 пациентов (74,1% женщин и 25,9% мужчин, средний возраст $59,5 \pm 11,8$ года) с ОА КС. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие; возраст ≥ 18 лет; умеренная или выраженная боль в КС (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 100 мм); продолжительность боли в области КС не менее 3 мес; диагноз ОА, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology); рентгенологические признаки ОА КС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence; отсутствие эффекта проводимой консервативной терапии (прием НПВП, SYSADOA не менее 3 мес).

Критерии исключения: клинические признаки синовита КС; остеонекроз мышечков бедренной и/или большеберцовой костей (по данным магнитно-резонансной томографии); в/с введение ГК или препаратов ГЛК в КС менее чем за 3 мес до включения в исследование; прием SYSADOA менее чем за 3 мес до начала исследования; кожное заболевание, локализующееся в области предполагаемой инъекции; поражение КС, связанное с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями.

Результаты лечения оценивали через 2 нед, 1 и 3 мес. Критериями эффективности терапии служили уменьшение интенсивности боли при движении и в покое (ВАШ), а также динамика функции КС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–100 баллов), где 0 — отсутствие нарушений функции, а 100 — полная невозможность движений в КС. Также оценивали изменение потребности в приеме НПВП.

В ходе исследования учитывали все НР, возникшие на протяжении 3 мес наблюдения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 12.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]), качественные параметры — как процентное отношение.

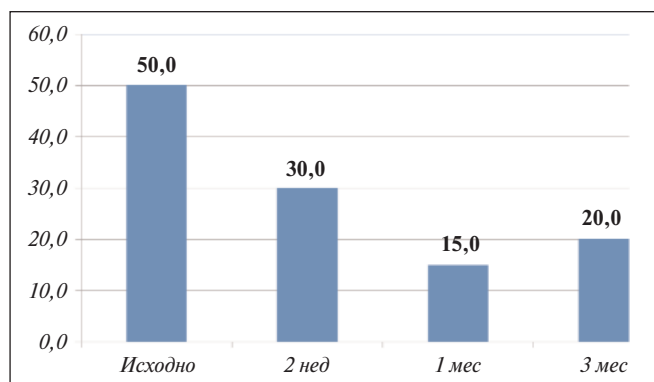


Рис. 1. Динамика интенсивности боли при движении по ВАШ, мм

Fig. 1. Dynamics of pain intensity during movement according to VAS, mm

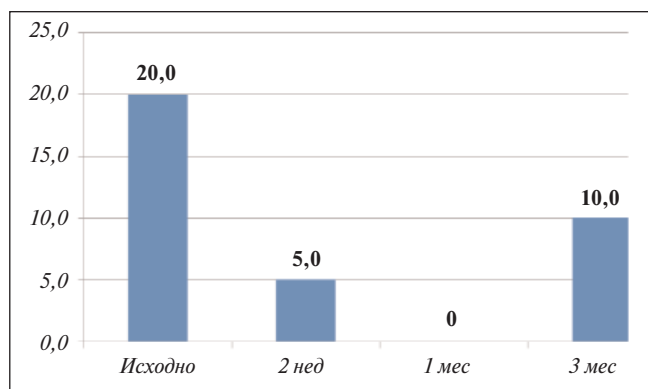


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в покое по ВАШ, мм

Fig. 2. Dynamics of pain intensity at rest according to VAS, mm

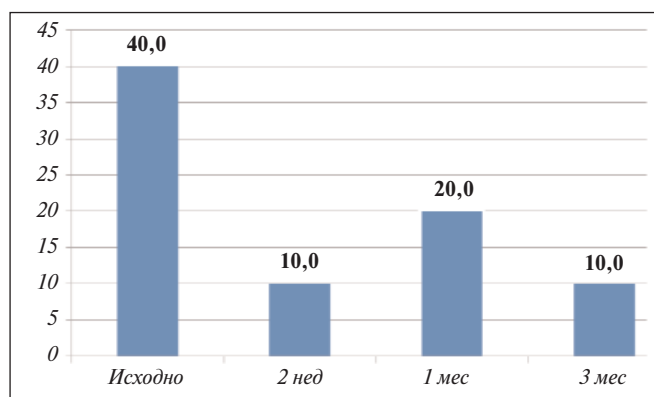


Рис. 3. Динамика показателя функции КС по ЧРШ, баллы

Fig. 3. Dynamics of the indicator of the knee function according to NRS, points

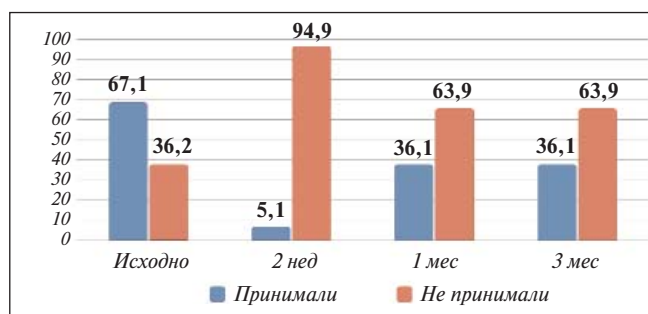


Рис. 4. Использование НПВП в течение 3 мес наблюдения, % пациентов

Fig. 4. Use of NSAIDs within 3 months of observation, % of patients

ние. При сравнении количественных значений использовали критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, при сравнении качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне терапии препаратом Армавискон Плюс отмечено существенное уменьшение боли в КС как при движении, так и в покое. Если исходно в среднем ее выраженность составляла 50 [40; 60] мм при движении и 20 [10; 40] мм в покое, то через 3 мес – 20 [0; 30] и 10 [0; 20] мм по ВАШ, т. е. наблюдалось снижение на 40,5 и 58,5% соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$). При этом значительное уменьшение интенсивности боли отмечалось уже через 2 нед после начала лечения (рис. 1, 2). Выраженная положительная динамика зарегистрирована и в отношении функции КС. В начале исследования показатель функции составлял в среднем 40 [10; 60]. Уже через 2 нед с момента последнего введения ГЛК он снизился до 10 [0; 40] и сохранялся на этом уровне с незначительными колебаниями в течение всего срока наблюдения ($p < 0,05$; рис. 3).

К началу исследования регулярно использовали НПВП 67,1% пациентов, а к концу наблюдения в их приеме нуждались лишь 36,1% (рис. 4).

Переносимость лечения была хорошей: ни при проведении в/с инъекций ГЛК, ни в дальнейшем у пациентов не отмечено развития НР.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей эффективности в/с инъекций ГЛК для контроля боли в КС, связанной с ОА. К концу наблюдения выраженность боли и функциональных нарушений снизилась почти в 2 раза, сократилась потребность в приеме НПВП. При этом значительное улучшение отмечено уже через 2 нед после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно важным, поскольку ранее все больные уже получали консервативную терапию (НПВП, SYSADOA), которая не давала существенного улучшения.

В ходе наблюдения зафиксировано небольшое нарастание интенсивности боли при движении и в покое к 3-му месяцу после курса терапии по сравнению с улучшением, достигнутым через 1 мес. По-видимому, это отражает возросшую физическую активность пациентов. В любом случае, уровень боли у всех пациентов к 3-му месяцу был низким. Так, ни у одного из больных через 3 мес не отмечалось боли при движении или в покое, превышающей 40 мм ВАШ, т. е. интенсивность боли была слабой. Статистических различий между интенсивностью боли через 1 и 3 мес (как при движении, так и в покое) не получено ($p > 0,05$).

Наши данные подтверждают результаты серии исследований эффективности ГЛК при ОА, проведенных отечественными и зарубежными исследователями. Эффективность ГЛК показана в работе R.R. Bannuru и соавт. [13], включав-

шей 7545 пациентов с ОА КС. После лечения с использованием ГЛК к 4-й неделе у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде снижения интенсивности болевого синдрома и увеличения функциональных показателей: размер эффекта составил 0,31 (95% доверительный интервал, ДИ 0,17–0,45), его пик отмечался на 8-й неделе – 0,46 (95% ДИ 0,28–0,65), а затем этот показатель имел тенденцию к снижению и на 24-й неделе равнялся 0,21 (95% ДИ 0,10–0,31).

М. Nicholls и соавт. [14] провели метаанализ 20 работ, в которых оценивалась эффективность ГЛК и физиологического раствора (ФР) на разных стадиях ОА. Было показано, что использование ГЛК по сравнению с ФР существенно уменьшает боль в КС: SMD (Standardised Mean Difference) составила -0,30 (95% ДИ от -0,44 до -0,15; $p < 0,0001$). В 2006 г. был опубликован крупный Кохрановский обзор, посвященный оценке эффективности ГЛК, основанный на данных метаанализа 77 РКИ, в которых 17 различных препаратов ГЛК сравнивались с плацебо, приемом НПВП, в/с введением ГК и иными методами лечения. Согласно полученным данным, после курсового лечения ГЛК уменьшение боли достигало 28–54%, а улучшение функции суставов – 9–32%. Эффект препаратов ГЛК был

столь же выраженным, как и при использовании ГК, но сохранялся значимо дольше. Авторы указывают также, что симптоматический эффект курсовой терапии ГЛК был сопоставим с таковым длительного применения стандартных доз НПВП [15].

Важно отметить, что ВМ ГЛК демонстрирует более высокую эффективность, чем НМ ГЛК. Так, согласно недавно опубликованному метаанализу 14 исследований ($n=2796$), снижение индекса WOMAC боль при использовании ВМ ГЛК, НМ ГЛК и плацебо составило -30,2, -21,5 и -15,6 соответственно [16]. Эффективность ВМ ГЛК подтверждается и российскими исследованиями [17].

По данным многочисленных работ, эффективность в/с введения ГЛК не вызывает сомнения. Главными преимуществами такой терапии являются простота и безопасность, а также низкий риск возникновения НР.

Заключение. В/с инъекции ГЛК – действенный метод лечения хронической боли в КС, связанной с ОА. Препарат ВМ ГЛК высокой степени очистки Армавискон Плюс показал хороший результат в отношении уменьшения боли и улучшения функции при ОА КС, а также благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его использование в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 437 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 437 p.]
- Каратеев АЕ, Лиля АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70–81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70–81. (In Russ.).]
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):568–78. doi: 10.1001/jama.2020.22171.
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270–85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24.
- Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701–12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Anil U, Markus DH, Hurley ET, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee*. 2021 Sep 6;32:173–82. doi: 10.1016/j.knee.2021.08.008. Online ahead of print.
- Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop J Sports Med*. 2021 Aug 31;9(8):23259671211030272. doi: 10.1177/23259671211030272.
- Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Jan; 59(1):36–44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0.
- Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1172–8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219. Epub 2008 Jun 19.
- Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473–80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
- Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170–81. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
- Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
- Nicholls M, Shaw P, Faizan Niazi F, et al. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019 Jan; 36(1):147–61. doi: 10.1007/s12325-018-0847-1. Epub 2018 Dec 1.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):

CD005321. doi: 10.1002/14651858.

CD005321.pub2.

16. Yoong P, Guirguis R, Darrah R, et al. Evaluation of ultrasound-guided diagnostic local anaesthetic hip joint injection for osteoarthritis. *Skeletal Radiol.* 2012 Aug; 41(8):981-5. doi: 10.1007/s00256-011-1290-4.

17. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таски-

на ЕА и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив.* 2020; 92(5): 46-54.

[Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA,

et al. Efficacy and safety of intra-articular use of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee joint: a multicenter prospective study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92(5): 46-54. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.08.2021/24.09.2021/26.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Solopharm. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Solopharm. 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.

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

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Роскидайло А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>

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

Нурмухаметов М.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

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

Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность

Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В., Феклистов А.Ю.

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

Цель исследования — оценка безопасности и переносимости нового генерического препарата золедроновой кислоты (Остеостатикс) у больных с остеопорозом (ОП).

Пациенты и методы. В клиническое наблюдение включено 30 женщин в постменопаузе в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 64 ± 8 лет). Для определения безопасности препарата золедроновой кислоты всем пациенткам выполняли биохимический анализ крови, для оценки переносимости фиксировали нежелательные реакции (НР), связанные с введением препарата. Переломы, которые могли произойти во время наблюдения, также должны были регистрироваться как НР.

Результаты и обсуждение. О НР сообщили 15 (50,0%) пациенток. У 13 (43,3%) из них отмечался гриппоподобный синдром (ГПС), в том числе у 12 с повышением температуры тела в среднем до $38,4 [38,0; 38,6]$ °C, у 1 (7,7%) — с болью в животе и тошнотой, у 5 (38,5%) женщин отметили миалгии и/или артралгии, а 2 (15,4%) — покраснение и резь в глазах. У пациенток, не получавших ранее терапию бисфосфонатами (БФ), НР зарегистрированы в 62,5% наблюдений, а у уже получавших такое лечение, — в 15,4%. В большинстве случаев НР возникали в первые 48 ч, а их продолжительность составляла в среднем 2 дня.

Заключение. Частота НР находилась на уровне 50,0%, что не превышало таковую при использовании оригинальной золедроновой кислоты в реальной клинической практике. Большинство НР возникли у «наивных» пациенток, развились в первые 2 сут после введения препарата, а разрешились в среднем в течение последующих 2 дней.

Ключевые слова: остеопороз; бисфосфонаты; золедроновая кислота; острофазовые реакции.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность. Современная ревматология. 2021;15(5):62–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67

Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety

Toroptsova N.V., Efremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu.

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

Objective: assessment of safety and tolerability of a new generic drug of zoledronic acid (Osteostatics) in patients with osteoporosis (OP).

Patients and methods. Clinical observation included 30 postmenopausal women aged 45 years and older (mean age 64 ± 8 years). To determine the safety of the drug of zoledronic acid, all patients underwent biochemical blood test; to assess the tolerability, adverse effects (AE) associated with the administration of the drug were recorded. Fractures that may have occurred during follow-up were also required to be recorded as AE.

Results and discussion. AE was reported by 15 (50.0%) patients. In 13 (43.3%) of them flu-like syndrome (FLS) was noted, including 12 with an increase in body temperature on average to $38.4 [38.0; 38.6]$ °C, in 1 (7.7%) — with abdominal pain and nausea, 5 (38.5%) women noted myalgia and/or arthralgia, and 2 (15.4%) — redness and pain in the eyes. In patients who had not previously received bisphosphonate (BP) therapy, AEs were recorded in 62.5% of cases, and in those who had already received such treatment in 15.4%. In most cases, AEs occurred in the first 48 hours, and their duration averaged 2 days.

Conclusion. The incidence of AE was 50.0%, which did not exceed that when using the original zoledronic acid in real clinical practice. The majority of AEs occurred in “naïve” patients, developed in the first 2 days after drug administration, and resolved on average within the next 2 days.

Key words: osteoporosis; bisphosphonates; zoledronic acid; acute phase reactions.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):62–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67

Бисфосфонаты (БФ) в течение нескольких десятилетий остаются препаратами первого выбора для лечения остеопороза (ОП) [1]. Одним из наиболее активных БФ является золедроновая кислота, которая в дозе 5 мг зарегистрирована для лечения постменопаузного ОП, ОП у мужчин и ОП на фоне приема глюкокортикоидов (ГК). Введение золедроновой кислоты с учетом возраста, анамнеза, наличия переломов и сопутствующих заболеваний рекомендуется минимум в течение 3 лет, однако при тяжелом ОП, обусловленном отсутствием желаемого прироста минеральной плотности кости (МПК) или развитием на фоне лечения низкоэнергетического перелома, терапия может быть продлена до 6 лет. Кроме того, БФ, в частности золедроновую кислоту, можно использовать для поддержания эффекта, полученного при применении терипаратида, или для профилактики переломов позвонков после прекращения терапии деносумабом [1].

Длительность использования и стоимость препаратов для лечения хронических заболеваний, в том числе ОП, оказывают влияние на уровень расходов как со стороны государства и страховых медицинских компаний (при наличии льгот на лекарственное обеспечение у граждан), так и самого пациента. Ранее нами было показано, что даже среди больных, которые перенесли перелом вследствие минимальной травмы, 26% отказов от лечения ОП были связаны со стоимостью терапии [2]. По данным отечественного многоцентрового исследования, включавшего 848 пациентов, приверженность назначенному лечению была низкой и колебалась в пределах 50% в течение первого года. Одной из основных причин этого названа высокая стоимость препаратов [3].

В государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. («Фарма 2020») планировалось как минимум 70% импортных препаратов заместить отечественными. Однако все этапы создания новых препаратов — от научно-исследовательской работы до вывода оригинального лекарственного средства на фармацевтический рынок — требуют больших финансовых вложений. Поэтому наиболее экономически обоснованным является выпуск генерических препаратов (ГП), которые должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные лекарственные средства. ГП применяются во всем мире: в США их доля составляет 12%, в Японии — 30%, в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Великобритании — 55% [4].

В 2019 г. был зарегистрирован отечественный ГП золедроновой кислоты Остеостатикс® (рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019), который по составу идентичен оригинальному препарату Акласта® и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций. С 2020 г. в рамках импортозамещения этот препарат стал внедряться в клиническую практику.

Цель работы — оценка безопасности и переносимости нового ГП золедроновой кислоты Остеостатикс® у больных с ОП.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 женщин в постменопаузе в возрасте 45 лет и старше (средний возраст $64,0 \pm 8,0$ лет). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в клиническом наблюдении,

которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Критериями включения были: показатели МПК поясничного отдела позвоночника и/или проксимального отдела бедра $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО) по Т-критерию, а для лиц, получающих лечение глюкокортикоидами (ГК), — $\leq -1,5$ СО.

Критерии исключения: наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, влияющих на МПК (хронический гепатит и цирроз печени, синдром мальабсорбции, первичный гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1-го типа); уровень кальция в крови менее нижней границы лабораторной нормы и клиренс креатинина < 35 мл/мин; прием пероральных БФ в течение года, а парентеральных — в течение 2 лет до включения в исследование.

Внутривенное введение Остеостатикса® проводилось в процедурном кабинете НИИР им. В.А. Насоновой. Всем женщинам дополнительно рекомендовался прием препаратов кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ/сут) в зависимости от потребления кальция с пищей и уровня витамина D в крови.

Для оценки безопасности препарата всем участницам исследования выполняли биохимический анализ крови: определяли уровень общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина; рассчитывали клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта в динамике (до введения препарата, через 9–11 дней и через 3 мес). Для изучения переносимости фиксировали нежелательные реакции (НР), связанные с введением препарата. Обязательным условием была регистрация переломов, которые могли произойти во время наблюдения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica for Windows 8.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнения средних величин в динамике использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Характеристика пациенток, включенных в клиническое наблюдение, представлена в табл. 1. У 16 (53,3%) женщин ОП был диагностирован впервые, остальные уже имели диагноз ОП, из них 93% ранее получали БФ. Низкоэнергетические переломы в анамнезе отмечались у 15 (50,0%) больных, в том числе у 3 (10%) зарегистрированы переломы как позвонков, так и периферических костей. Жалобы на боль в спине предъявляли 23 (76,7%) женщины, у 9 (30%) из них боль локализовалась как в грудном, так и поясничном отделах позвоночника. Дефицит и недостаточность витамина D при включении в исследование выявлены у 11 (36,7%) пациенток, а потребление кальция с продуктами питания < 600 мг/сут — у 10 (33,3%). Дополнительно кальций и/или витамин D в дозе 400–2500 МЕ/сут в виде фармакологических добавок принимали 24 (80%) женщины.

После введения золедроновой кислоты 15 (50,0%) пациенток сообщили о НР (табл. 2). У 13 (86,6%) из них отмечался гриппоподобный синдром (ГПС), который практически у всех больных (92,3%) сопровождался повыше-

Таблица 1. Характеристика пациенток при включении в клиническое наблюдение
Table 1. Patient characteristics at inclusion in clinical observation

Параметр	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	64,0 $\pm$ 8,0
Возраст наступления менопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [45; 52]
Продолжительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [13; 21]
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	26,0 $\pm$ 5,0
Количество сопутствующих заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]
Количество пациенток с впервые установленным диагнозом ОП, n (%)	16 (53,3)
Количество пациенток с ОП, ранее получавших БФ, n (%), в том числе:	13 (43,3)
пероральные	6 (20,0)
парентеральные	7 (23,3)
МПК L _{1-IV} , г/см ² , $M \pm \sigma$	0,878 $\pm$ 0,115
Т-критерий L _{1-IV} , CO, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,7 [-2,9; -2,5]
МПК шейки бедра, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,730 $\pm$ 0,087
Т-критерий шейки бедра, CO, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,6 [-2,8; -1,6]
МПК проксимального отдела бедра в целом, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,792 $\pm$ 0,096
Т-критерий проксимального отдела бедра в целом, CO, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-1,9 [-2,4; -1,2]
Переломы, n (%), в том числе:	15 (50,0)
позвонков	9 (30,0)
периферические	9 (30,0)
Боль в спине, n (%), в том числе:	23 (76,7)
грудной отдел	10 (33,3)
поясничный отдел	23 (76,7)
Интенсивность боли по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$:	
грудной отдел	33,3 $\pm$ 24,4
поясничный отдел	41,3 $\pm$ 16,6
Показатель FRAX®, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
МПК (—)	13 [9; 22]
МПК (+)	15 [12; 23]
Показатель FRAX®, n (%):	
низкий	19 (63,3)
высокий	11 (36,7)
Потребление кальция с продуктами, мг, $M \pm \sigma$	662 $\pm$ 223
25(OH)D, нг/мл, $M \pm \sigma$	40,0 $\pm$ 17,0
Количество пациенток с недостаточностью 25(OH)D, n (%)	8 (26,7)
Количество пациенток с дефицитом 25(OH)D, n (%)	3 (10)
Паратгормон, пг/мл, $M \pm \sigma$	40,0 $\pm$ 13,0

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; МПК (—) — показатель рассчитан без включения МПК шейки бедра, МПК (+) — с включением МПК шейки бедра.

нием температуры тела в среднем до 38,4 [38,0; 38,6] °C, у 7,7% — болью в животе и тошнотой, с одинаковой частотой (38,5%) — миалгией и артралгией, а у 15,4% — покраснением и резью в глазах. В большинстве случаев (62,5%) ГПС регистрировался у пациенток, ранее не получавших

терапию БФ, тогда как у уже получавших такое лечение он выявлялся в 15,4% ($p < 0,05$). Еще у 1 больной через 3 дня после введения Остеостатикса® появились отеки голени, которые исчезли через 6 дней. Уровень креатинина и клиренс креатинина были в пределах нормы (57,0 мкмоль/л и

Таблица 2. Частота НР у пациенток после введения Остеостатикса®
Table 2. The incidence of AE in patients after the administration of Osteostatic®

Показатель	Частота НР, n (%)
Любые НР	15 (50,0)
ГПС, в том числе:	13 (86,6)
повышение температуры тела	12 (92,3)
миалгии	5 (38,5)
артралгии	5 (38,5)
покраснение и резь в глазах	2 (15,4)
боль в животе, тошнота	1 (7,7)
Отеки голеней	1 (6,7)
Боль в спине	1 (6,7)

104,0 мл/мин соответственно) и практически не отличались от таковых при включении в наблюдение (58,4 мкмоль/л и 102 мл/мин соответственно). Также у 1 пациентки, имевшей множественные переломы позвонков в анамнезе, отмечалось усиление боли в грудном отделе позвоночника, которая уменьшилась на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). У 12 пациенток врач расценил связь НР с золедроновой кислотой как определенную, а у 3 — как вероятную или возможную. Наиболее часто НР развивались в течение первых 48 ч после введения препарата и продолжались в среднем 2,0 [2,0; 3,5] дня (табл. 3). Для купирования ГПС 11 (84,6%) больных принимали НПВП или парацетамол (в среднем 3 [1; 3] таблетки).

Через 9–11 дней выполняли повторный биохимический анализ крови. Средний уровень кальция в сыворотке крови у всех пациенток статистически значимо снизился и лишь у 1 больной выявлена незначительная гипокальциемия (2,02 ммоль/л при нижней границе нормы 2,1 ммоль/л) без клинических проявлений. Также определялось снижение содержания фосфора в сыворотке крови ($p < 0,05$), при этом у 3 женщин — до 0,8 ммоль/л (0,73–0,78 ммоль/л). У 2 из них после введения золедроновой кислоты отмечалась НР в виде повышения температуры тела, которая купировалась в течение 2 дней. Клинических проявлений гипофосфатемии не наблюдалось. Не выявлено существенного изменения уровней общей ЩФ, креатинина, клиренса креатинина, АЛТ и АСТ (табл. 4).

Таблица 4. Динамика биохимических показателей сыворотки крови на фоне лечения Остеостатиксом® ($M \pm \sigma$)
Table 4. Dynamics of blood serum biochemical parameters during treatment with Osteostatic® ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходно	Через 9–11 дней	Через 3 мес
Кальций общий, ммоль/л	2,37±0,10	2,29±0,12*	2,35±0,09
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,16	1,08±0,18*	1,15±0,18
ЩФ, ед/л	85,2±35,1	82,4±25,4	65,8±18,6*
Креатинин, мкмоль/л	66,5±9,1	64,2±7,3	65,3±7,3
Клиренс креатинина, мл/мин	81,0±20,0	84,0±19,0	84,0±21,0
АЛТ	15,1±6,5	16,6±8,1	—
АСТ	18,9±5,2	18,6±5,9	—

* $p < 0,01$.

Таблица 3. Начало и продолжительность НР после введения Остеостатикса®
Table 3. Onset and duration of AE after Osteostatic® administration

Показатель	Количество пациенток, n (%)
Начало симптомов, ч:	
<24	6 (40,0)
24–48	6 (40,0)
>48	3 (20,0)
Продолжительность симптомов, дни:	
1	3 (20,0)
2	7 (46,7)
3–7	4 (26,7)
>7	1 (6,7)

При контрольном визите через 3 мес установлено, что уровень общего кальция в среднем повысился и не отличался от исходного ($p > 0,05$). Не отмечено ни одного случая гипо- или гиперкальциемии. Уровень фосфора у всех пациенток находился в пределах нормы и был сопоставим с показателем на момент визита включения. Определялось значимое снижение уровня ЩФ в сыворотке крови по сравнению с ее исходными значениями и контрольным исследованием через 9–11 дней после введения Остеостатикса®. Это может служить косвенным доказательством уменьшения костного обмена на фоне лечения, при этом оно было наиболее выражено у лиц, впервые начавших терапию золедроновой кислотой. Показатели креатинина и его клиренс за 3 мес наблюдения не изменились (см. табл. 4).

Исходно на боль в спине жаловались 23 (76,7%) участницы исследования, а через 3 мес — 19 (63,3%), при этом средняя интенсивность боли уменьшилась до 29,6±22,3 мм в грудном отделе и до 29,8±24,8 мм в поясничном отделе позвоночника ($p > 0,05$).

Обсуждение. Наблюдение женщин с ОП в течение 3 мес продемонстрировало более высокую частоту острофазовых реакций после введения ГП золедроновой кислоты, чем это сообщалось в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) оригинального препарата [5]. ГПС отмечался примерно у каждой 2-й пациентки (43,3% случаев) после инфузии Остеостатикса®, при этом значимо чаще он возникал у женщин, впервые начавших лечение БФ, тогда как у тех, кому ранее проводилось парентеральное вве-

дение золедроновой кислоты, он не регистрировался. В то же время развитие ГПС отмечено у 2 (33,3%) женщин, указавших на лечение пероральными БФ в анамнезе. В многолетних РКИ, в которых больные получали оригинальную золедроновую кислоту, частота ГПС снижалась после последующих введений препарата. Так, по данным D.M. Black и соавт. [5], она составила 31,6% после 1-й инфузии, 6,6% — после 2-й и 2,8% — после 3-й, поэтому неудивительно, что у лиц, получавших ранее лечение парентеральными БФ, после введения ГП Остеостатикс® ГПС не возник. Наиболее часто ГПС, связанный с инфузией оригинального препарата, характеризовался повышением температуры тела, что соответствует и нашим данным.

Следует помнить, что реакция острой фазы при введении аминокислот (амино-БФ), к которым относится золедроновая кислота, обусловлена увеличением количества лейкоцитов, уровня IgG, провоспалительных цитокинов, а также активацией и нарастанием числа $\gamma\delta$ -Т-клеток. Однако непрерывное или прерывистое введение аминокислот приводит к снижению уровня как $\gamma\delta$ -Т-клеток, так и маркеров воспаления, что сопровождается уменьшением выраженности острофазовых реакций при последующих введениях [6].

P. Sieber и соавт. [7] оценивали профиль безопасности оригинальной золедроновой кислоты в реальной клинической практике. Частота ГПС составила 54,3%, при этом на долю лихорадки приходилось 31,9% случаев, а на долю всех НР — 55,1%, что полностью согласуется с результатами нашего наблюдательного исследования.

По данным китайских авторов, частота лихорадки после введения золедроновой кислоты составила 28,65%, при этом у больных моложе 75 лет она возникала значимо чаще (30,29%), чем у более пожилых участников исследования (25,74%) [8].

A.W. Rorr и соавт. [9] также оценили развитие НР у женщин с ОП, которые впервые начали лечение внутривенно вводимыми БФ или уже получали их пероральные и парентеральные формы. ГПС после введения золедроновой кислоты был выявлен у 69,4% пациенток, которые ранее не применяли БФ, и у 34,3% женщин, имевших предшествующий опыт их использования. В нашем исследовании после введения Остеостатикс® ГПС развился только у 2 (15,4%) больных, ранее лечившихся пероральным или парентеральным БФ, причем во всех случаях это был алендронат. По частоте развития ГПС у пациенток, ранее не применявших БФ, наши данные совпадают с результатами, полученными A.W. Rorr и соавт. [9].

В нашем наблюдении миалгии и артралгии как проявления ГПС встречались с одинаковой частотой — в 38,5% случаев всех острофазовых реакций. Аналогичные данные представлены швейцарскими авторами, которые в открытом проспективном исследовании показали, что суммарная частота этих проявлений ГПС составила 70,9%. Также было

отмечено, что 22,4% больных жаловались на тошноту после введения золедроновой кислоты [9]. В настоящем наблюдении зафиксирован лишь 1 подобный случай (7,7% всех постдозовых реакций).

В исследовании, проведенном в Греции и включавшем 51 женщину с постменопаузальным ОП (сопоставимого с нашими больными возраста), острофазовые реакции после введения оригинальной золедроновой кислоты встречались у 54,9% пациенток [10]. Наиболее часто отмечались повышение температуры тела (54,9%), мышечно-скелетная боль (54,9%), артралгии (19,6%), тошнота/рвота (15,7%). Кроме того, у 2 участниц развились офтальмологические реакции и у 1 — отек коленного сустава. У 2 наших пациенток в 1-е сутки после введения ГП также возникли офтальмологические реакции (покраснение и резь в глазах), которые разрешились в течение 2 дней.

Еще в одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании, в котором 24 женщины получали золедроновую кислоту, выявлены высокая частота мышечно-скелетной боли (87%) и лихорадки (66%), в то время как в группе плацебо их не зарегистрировано [11].

По данным K. Thompson и соавт. [12], после инфузии золедроновой кислоты ГПС различной степени выраженности возник у 55% больных.

В большинстве наблюдений НР развивались в первые 24–48 ч после введения Остеостатикс®, а средняя их длительность составляла 2,0 [2,0; 3,5] дня. В работах зарубежных авторов также сообщалось, что признаки острофазовых реакций появлялись в первые 2 дня после инфузии оригинальной золедроновой кислоты и в большинстве случаев разрешались в течение 3–7 дней [5, 7, 8, 10–12]. Для уменьшения выраженности ГПС больные использовали парацетамол или НПВП, длительность приема которых в среднем составляла 2 дня.

У наших пациенток через 9–11 дней после введения ГП произошло снижение уровня общего кальция и фосфора в крови без клинически значимых проявлений. Через 3 мес эти показатели у всех женщин были в пределах нормы и значимо не отличались от исходных. На снижение уровня кальция и фосфора после введения золедроновой кислоты указывают и другие авторы [5, 10].

В настоящем исследовании не зафиксировано значимого повышения уровня креатинина и снижения его клиренса. Через 3 мес отмечалось уменьшение концентрации общей ЩФ, что косвенно может свидетельствовать о снижении уровня костного обмена.

Закключение. Таким образом, по данным 3-месячного наблюдения, НР при применении нового ГП золедроновой кислоты (Остеостатикс®) встречались с такой же частотой, как и при использовании оригинального препарата в клинической практике. Большинство НР были реакциями острой фазы, которые разрешились в среднем в течение 2 дней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляя ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Гребенникова ТА и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. Остеопороз и остеопатии.

2020;23(2):4–21.
[Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Grebennikova TA, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis.

2020;23(2):4–21.
(In Russ.)].

2. Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА и др. Частота антиостеопоро-

- ротической терапии у пациентов с остеопорозом, осложненным переломами. Остеопороз и остеопатии. 2010;1(прил.):114. [Toroptsova NV, Dobrovol'skaya OV, Nikitinskaya OA, et al. Frequency of anti-osteoporotic therapy in patients with osteoporosis complicated by fractures. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010;1(suppl.):114. (In Russ.)].
3. Лесняк ОМ, Евстигнеева ЛП, Коваль АМ и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве»). Фарматека. 2008;(3):73-6. [Lesnyak OM, Evstigneeva LP, Koval' AM, et al. Commitment of Russian patients to the treatment of osteoporosis (national project «Strength in constancy»). *Farmateka*. 2008;(3):73-6. (In Russ.)].
4. Белоусов ЮБ. Джереники — мифы и реалии. Ремедиум. 2003;(7-8):4-9. [Belousov YuB. Generics-myths and realities. *Remedium*. 2003;(7-8):4-9. (In Russ.)].
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
6. Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism*. 2020 Sep; 110:154264. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154264. Epub 2020 May 21.
7. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig*. 2013 Feb;33(2): 117-22. doi: 10.1007/s40261-012-0041-1.
8. Ding Y, Zeng JC, Yin F, Zhang CL, et al. Multicenter study on observation of acute-phase responses after infusion of zoledronic acid 5 mg in chinese women with postmenopausal Osteoporosis. *Orthop Surg*. 2017 Aug;9(3):284-9. doi: 10.1111/os.12338.
9. Popp AW, Senn R, Curkovic I, et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate. *Osteoporos Int*. 2017 Jun;28(6):1995-2002. doi: 10.1007/s00198-017-3992-5. Epub 2017 Mar 15.
10. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2012 May; 50(5):1130-4. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.006. Epub 2012 Feb 15.
11. Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, et al. Transient changes in thyroid functions tests after zoledronic acid infusion. *Endocr J*. 2011;58(11):969-77. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0039. Epub 2011 Sep 3.
12. Thompson K, Keech F, McLernon DJ, et al. Fluvastatin does not prevent the acute-phase response to intravenous zoledronic acid in post-menopausal women. *Bone*. 2011 Jul; 49(1):140-5. doi: 10.1016/j.bone.2010.10.177. Epub 2010 Oct 31.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.08.2021/25.09.2021/27.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм-Синтез». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Pharm-Sintez. 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.

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Ефремова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики

Лиля А.М.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹

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

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

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

Современная терапия остеоартрита (ОА) состоит из четырех последовательных этапов и включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения, а также предполагает возможность совместного ведения пациента врачами разных специальностей, что позволяет оптимизировать процессы диагностики и лечения. В статье представлены простые и удобные алгоритмы, включающие критерии диагностики, варианты оказания медицинской помощи, а также ситуации (так называемые красные флаги), требующие направления больного к специалисту, в первую очередь к ревматологу. Продemonстрировано, что раннее применение при любых локализациях ОА хорошо зарекомендовавших себя SYSADOA, в частности комбинированных препаратов хондроитина сульфата и глюкозамина, может способствовать повышению эффективности лечения, уменьшению возможных функциональных нарушений, а также минимизации неблагоприятных явлений анальгетической терапии.

Ключевые слова: остеоартрит; алгоритмы лечения; рекомендации; SYSADOA.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5):68–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75

Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹

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

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

Modern therapy of osteoarthritis (OA) consists of four sequential stages and includes non-pharmacological, pharmacological and surgical methods of treatment, and also assumes the possibility of collaborative management of the patient by doctors of different specialties, which allows to optimize the processes of diagnosis and treatment. The article presents simple and convenient algorithms, including diagnostic criteria, options for providing medical care, as well as situations (so-called red flags) that require referral of a patient to a specialist, primarily a rheumatologist. It has been demonstrated that the early use of the well-proven SYSADOA in any localization of OA, in particular the combined drugs of chondroitin sulfate and glucosamine, can increase the effectiveness of treatment, reduce possible functional disorders, and minimize the adverse effects of analgesic therapy.

Key words: osteoarthritis; treatment algorithms; recommendations; SYSADOA.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):68–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75

Остеоартрит (ОА) остается актуальной междисциплинарной проблемой. В последние десятилетия в мире наблюдается увеличение распространенности ОА. Согласно отчетам Минздрава России, за 5 лет (с 2013 по 2017 г.) число пациентов с ОА в стране увеличилось на 3,7% и составило 4 302 821 [1]. Однако эти данные не отражают истинного количества больных, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. По оценкам Глобального исследования бремени болезней за 2019 г., ОА

страдает 7% населения земного шара, что в совокупности составляет более 500 млн человек [2].

В 2020 г. были опубликованы выводы Комиссии Lancet, свидетельствующие о том, что за последние 30 лет (с 1990 по 2019 г.) число больных ОА во всем мире выросло на 48%, при этом наблюдается постоянный рост такого важного показателя, как количество лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности (Years Lived with Disability, YLD). В 2019 г. ОА занимал 15-е место среди всех нозологий, вызывающих ин-

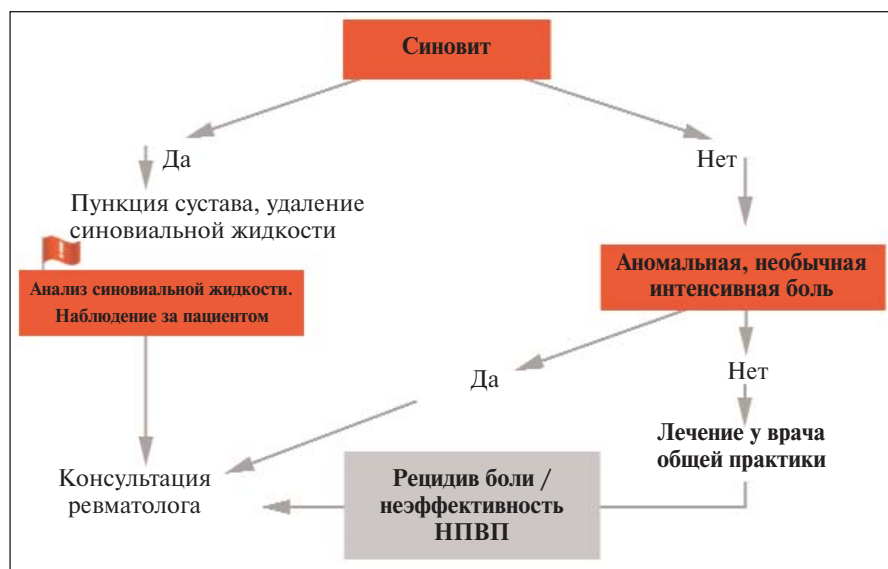


Рис. 1. Алгоритм ведения пациента с ОА коленных суставов в реальной клинической практике

Fig. 1. Algorithm for managing a patient with knee OA in real clinical practice

валидность [3]. В последние годы появилось много доказательств того, что ОА ассоциируется с увеличением риска летальности [4]. Так, в опубликованном в 2020 г. в обзоре метаанализов было показано, что при ОА, независимо от локализации поражения, значимо увеличивается коэффициент риска (КР) смертности — как общей (КР 1,18–1,23), так и связанной с кардиоваскулярными катастрофами (КР 1,21–1,53) [5]. Возможно, это объясняется длительно существующим болевым синдромом, гиподинамией, метаболическими и психоэмоциональными нарушениями, высокой частотой коморбидных состояний, а также персистированием низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе патогенеза ОА [6]. В августе 2018 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) отнесло ОА к серьезным заболеваниям, что еще раз подчеркивает необходимость изучения патогенеза, факторов риска развития, методов ранней диагностики и лечения ОА с целью предотвращения его прогрессирования [5].

Лечением ОА занимаются многие специалисты: терапевты, травматологи-ортопеды, врачи общей практики, реабилитологи и др., что нередко вызывает оживленные дискуссии, поскольку в клинических рекомендациях, предлагаемых разными обществами врачей, часто имеются противоречия, особенно касающиеся медикаментозной терапии, или не учитывают некоторые важные особенности пациента, например наличие сопутствующей патологии. Такая ситуация характерна не только для России [7], но и для других стран Европы и США.

Концепция лечения ОА предполагает комплексный подход к ведению пациентов: использование комбинации немедикаментозных методов (образовательные программы, лечебная гимнастика, кинезиотерапия, коррекция нарушений биомеханики суставов, физиотерапевтические методы, когнитивно-поведенческая терапия и др.), лекарственных препаратов (с обязательным учетом коморбидности) и при необходимости хирургических вмешательств.

Такой комплексный подход позволяет улучшить все основные показатели состояния пациента: снизить или купировать болевой синдром, повысить функциональную и профессиональную активность, оптимизировать психологическое состояние и качество жизни в целом.

Вместе с тем основная нагрузка, связанная с ведением пациентов с ОА, ложится именно на врачей первичного звена. На одном из последних конгрессов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были представлены результаты опроса 489 врачей из пяти европейских стран (Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании). Выяснилось, что врач первичного звена курирует 64% пациентов с легким течением ОА, 50,5% со средним и 44,5% с тяжелым; травматолог-ортопед — соответственно 20,4; 25,4 и 35,5%; ревматолог — 15,7; 24,1 и 20%.

Таким образом, роль терапевта (врача общей практики) в улучшении непосредственных и отдаленных исходов этого потенциально инвалидизирующего заболевания очевидна.

К сожалению, рекомендованные методы ведения пациентов с ОА не всегда в полной мере используются в клинической практике. Это может быть связано как с гетерогенностью заболевания (множеством клинических вариантов), так и с наличием большого числа руководств по его лечению.

В 2018 г. международной группой экспертов из Канады, Франции, России, Марокко, Португалии и Бельгии были созданы простые алгоритмы ведения пациентов с ОА, предназначенные преимущественно для врачей первичного звена здравоохранения, включающие критерии диагностики, варианты оказания медицинской помощи, а также ситуации (так называемые красные флаги), требующие направления больного к специалисту, в первую очередь к ревматологу [8]. Алгоритмы разработаны для трех основных локализаций ОА: коленные суставы, тазобедренные суставы (ТБС) и суставы кистей (рис. 1–3). Согласно представленным алгоритмам, при первичном обращении пациента с болью в суставах необходимо либо исключить «красные флаги», либо, при их наличии, направить его на консультацию к ревматологу. При отсутствии «красных флагов» лечение пациента может проводить врач общей практики в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

Критерии диагностики ОА коленного сустава:

- боль в коленном суставе;
- возраст старше 50 лет;
- остеофиты и/или сужение суставной щели на рентгенограмме (давностью <6 мес).

Критерии диагностики ОА ТБС:

- боль в ТБС;
- сужение суставной щели и/или наличие остеофитов.

Критерии диагностики ОА суставов кистей:

- боль в кисти/суставах пальцев;
- остеофиты с/без сужения суставной щели на рентгенограмме;
- семейный анамнез ОА кистей.

В 2021 г. J.A. Block и D. Cherny [9] опубликовали рекомендации по лечению ОА коленного сустава для врачей-интернистов (терапевтов), включающие несколько основных принципов.

1. ОА — клинический, а не рентгенологический или лабораторный диагноз. Поскольку структурная дегенерация сопровождается физиологическое старение организма, клинический ОА определяется только при наличии боли.
2. Не существует терапии, которая способна изменить естественное течение ОА, поэтому лечение сосредоточено на уменьшении боли и сохранении функции сустава.
3. Терапия ОА должна включать нефармакологические вмешательства, такие как самообразование, снижение массы тела, при необходимости физические упражнения, предпочтительно в комплексе с физиотерапевтическим лечением.
4. Когда для купирования боли требуется фармакотерапия, назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые остаются основной анальгетической терапии при отсутствии противопоказаний, при этом могут использоваться пероральные и локальные НПВП. Внутрисуставные (в/с) инъекции глюкокортикоидов (ГК) могут быть эффективными для кратковременного обезболивания.
5. Боль при ОА чувствительна к плацебо. В/с введение стволовых клеток и плазмы, обогащенной тромбоцитами (Platelet Rich Plasma, PRP), — дорогостоящие методы, которые не продемонстрировали преимущества перед плацебо по влиянию на боль.

Хотя международные рекомендации разработаны в основном для ведения пациентов с ОА коленных суставов, лечебная тактика и ее эффективность существенно не различаются и при других локализациях заболевания, в том числе при генерализованной форме. В нашей стра-



Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с ОА ТБС в реальной клинической практике
Fig. 2. Algorithm for managing a patient with hip OA in real clinical practice

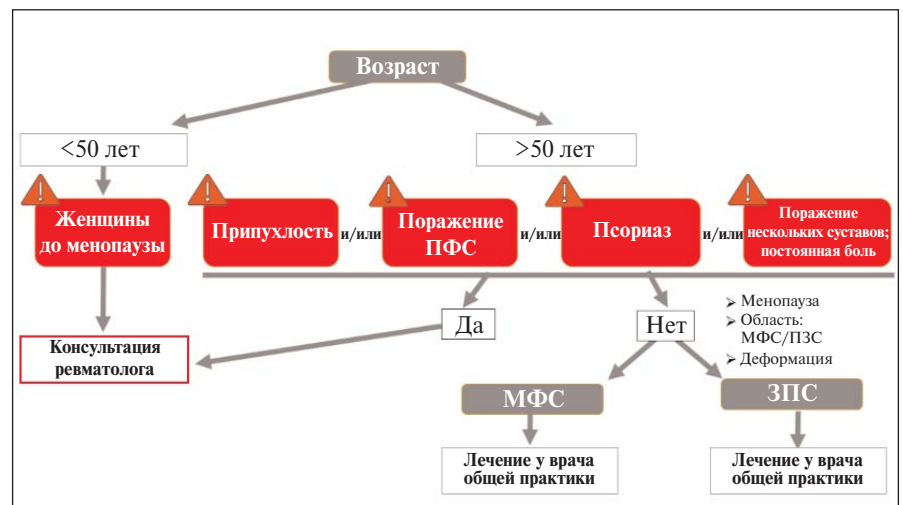


Рис. 3. Алгоритм ведения пациента с ОА суставов кистей в реальной клинической практике. МФС — межфаланговый сустав; ПФС — пястно-фаланговый сустав; ЗПС — запястно-пястный сустав. Ситуации, требующие срочной консультации специалиста, помечены восклицательным знаком
Fig. 3. Algorithm for managing a patient with hand OA in real clinical practice. МФС — interphalangeal joint; ПФС — metacarpophalangeal joint; ЗПС — carpometacarpal joint. Situations requiring urgent specialist advice are marked with an exclamation point

не специалисты любой области при назначении терапии могут использовать Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартрита [10], а также рекомендации Ассоциации ревматологов России [11]. Алгоритм лечения пациентов с ОА с учетом имеющихся руководств и обновленных данных представлен на рис. 4.

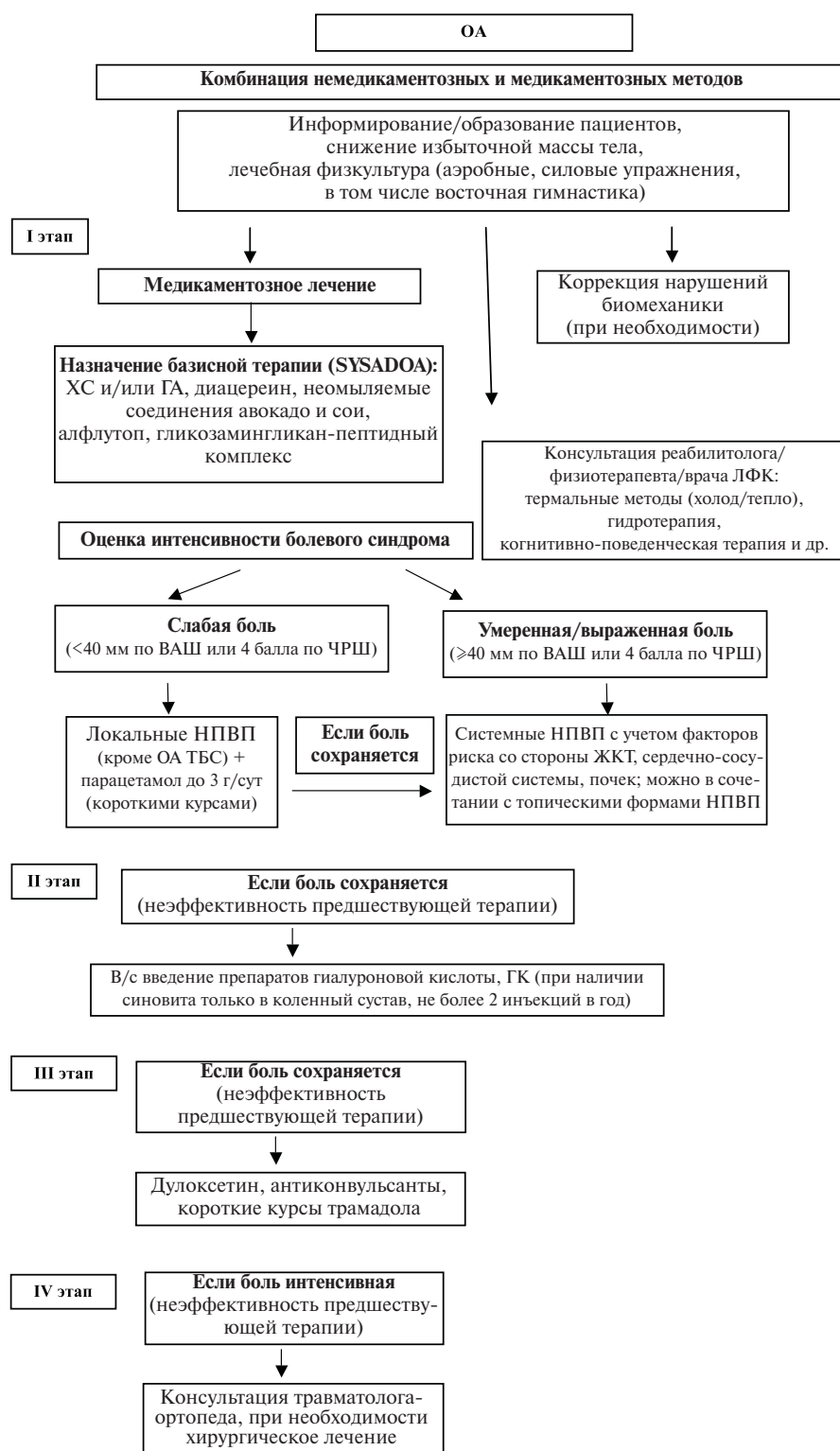


Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов с ОА. ВАШ – визуальная аналоговая шкала (0–100 мм); ЧРШ – числовая рейтинговая шкала (0–10 баллов); ЛФК – лечебная физкультура; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Fig. 4. Algorithm for the treatment of patients with OA. VAS – visual analogue scale (0–100 mm); CRSS – numerical rating scale (0–10 points); LFK – exercise therapy; ЖКТ – gastrointestinal tract

Как видно из приведенного алгоритма, современная терапия ОА состоит из четырех последовательных этапов и включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения, а также предполагает возможность совместного ведения пациента врачами разных специальностей, что позволяет оптимизировать процессы диагностики и лечения. Российские рекомендации согласуются с рекомендациями Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний 2019 г. (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) по лечению ОА коленного сустава [12], но в то же время имеют незначительные отличия, которые позволяют использовать их при терапии ОА любой локализации.

В мае 2021 г. итальянские эксперты L. Pradelli и соавт. [13] представили данные мультидисциплинарного консенсуса по консервативному лечению ОА коленного сустава. Многие положения этого документа соответствуют российским принципам лечения ОА. Так, среди нефармакологических методов экспертами рекомендованы образование пациентов, информирование их о важности поддержания нормальной массы тела, термо-, лазеро- и магнито-, вибротерапия, индукционные токи, кинезио- и гидрокинезиотерапия, восточные виды гимнастик. Бальнеотерапия показана в первую очередь пациентам с сопутствующими заболеваниями и/или наличием противопоказаний к фармакологическому лечению. Что касается акупунктуры, чрескожной электрической стимуляции нервов, тейпирования и ортезирования суставов, то в настоящее время нет убедительных доказательств их эффективности. Вспомогательные средства для ходьбы (трости, ходунки, костыли и др.), согласно рекомендациям, могут применяться, принимая во внимание сопутствующие заболевания, предпочтения и возможности больного. Особо подчеркивается, что пациента необходимо научить пользоваться этими приспособлениями, чтобы обеспечить их максимальную эффективность и безопасность.

Для фармакотерапии рекомендуются НПВП, в том числе селективные

(назначаются с учетом коморбидности, в минимально эффективной дозе и в течение ограниченного времени под контролем врача из-за риска развития неблагоприятных явлений — НЯ — со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек), и НПВП для местного применения, опиоиды (показаны только при неэффективности или наличии противопоказаний к применению НПВП), парацетол (указано на его невыраженный анальгетический эффект, суточная доза не должна превышать 3 г), в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты (можно применять многократно), ГК (обращено внимание, что их действие кратковременно и повторные инъекции могут привести к повреждению сустава и увеличению риска развития НЯ). Авторы рекомендаций отмечают хороший профиль безопасности PRP-терапии, однако не советуют использовать данный метод, так как отсутствуют надежные доказательства его эффективности. Среди симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) рекомендовано длительное использование рецептурных глюкозамина (ГА) или хондроитина сульфата (ХС). Неомыляемые соединения авокадо и сои можно назначать, согласно рекомендациям Королевского австралийского колледжа врачей общей практики (Royal Australian College of General Practitioners, RACGP) [14] и Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [15], однако итальянские коллеги подчеркивают малочисленность доказательств их эффективности; в отношении диацереина мнения авторов разделились.

Действительно, на сегодняшний день среди всех SYSADOA наибольшая доказательная база эффективности и безопасности имеется у ХС и ГА. На этом основании в 2019 г. эксперты ESCEO [12] отнесли высококачественный ХС и/или кристаллический ГА к базисной терапии ОА, отметив, что всем пациентам с ОА коленных суставов необходимо назначать их на длительный срок. В последней редакции рекомендаций ACR (American College of Rheumatology) впервые условно допускалось использование ХС при ОА суставов кистей [16]. Российские эксперты уже на протяжении двух десятилетий говорят о том, что пациентам с диагнозом первичного ОА любой локализации следует назначать SYSADOA: ХС, ГА сульфат/гидрохлорид, их комбинации, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сое, алфлутоп, глюкозаминогликан-пептидный комплекс. Данная группа лекарственных средств является основой медикаментозной терапии ОА, так как они не только оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие, но и способны улучшать функциональное состояние суставов, а также замедлять прогрессирование заболевания. Симптоматический эффект SYSADOA развивается в среднем через 8–12 нед после начала приема, для проявления их структурно-модифицирующего эффекта продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет. Согласно данным Л.И. Алексеевой и соавт. [17], чем дольше пациент принимает SYSADOA, тем ниже риск прогрессирования ОА.

В проведенном ранее в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) проспективном исследовании было показано, что прием комбинации ХС + ГА (Терафлекс®) не

менее 6 мес в течение года на протяжении 5 лет в 2,4 раза снижал риск прогрессирования ОА коленных суставов (относительный риск, ОР 2,43; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25–4,72; $p=0,002$) [18]. Чрезвычайно интересны данные J. Martel-Pelletier и соавт. [19], изучавших влияние НПВП, анальгетиков и комбинации ХС + ГА на хрящевую ткань при ОА коленного сустава ($n=600$). Длительность исследования составила 2 года, структурные изменения регистрировались с помощью высокочувствительной (3 Т) магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было установлено, что у пациентов, принимавших комбинацию ХС + ГА, отмечалась меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не получавшими препарат ($p<0,05$).

Серьезным подтверждением структурно-модифицирующего эффекта данной комбинации явилось масштабное ($n=1593$) 6-летнее исследование, выполненное в рамках Osteoarthritis Initiative [20]. В этой работе пациенты были распределены на три группы в зависимости от длительности приема препарата (более 1 года, от 2 до 3 лет, от 4 до 6 лет), а также группу контроля. Через 6 лет потеря хрящевой ткани по данным 3 Т МРТ была значимо меньше у пациентов, получавших лечение более 2 лет, но наилучшие результаты отмечены при длительности лечения 4–6 лет.

В июле 2021 г. был опубликован большой систематический обзор и метаанализ (28 РКИ, $n=11\,890$), еще раз продемонстрировавший, что ГА и ХС оказывают структурно-модифицирующее действие и улучшают функциональную способность суставов: стандартизованная разница средних (Standardised Mean Difference, SMD) для ГА равнялась 0,16 (95% ДИ 0,04–0,28) и -0,17 (95% ДИ от -0,28 до -0,07) соответственно, для ХС — 0,21 (95% ДИ 0,1–0,32) и -0,15 (95% ДИ от -0,26 до -0,03) [21].

Имеется серьезная доказательная база, основанная на данных серии метаанализов и систематических обзоров, подтверждающая хороший терапевтический потенциал ГА и ХС, в том числе при их комбинированном применении. Так, в Кокрановском обзоре 2015 г. [22] показаны преимущества ХС и/или комбинации ХС + ГА ($n=1078$) перед плацебо ($n=1076$) по анальгетическому действию: боль по ВАШ (SMD=-0,65; 95% ДИ от -0,96 до -0,34; $p<0,001$); комбинации ХС + ГА в сочетании с НПВП перед активным контролем (только НПВП) по обезболивающему эффекту: боль по ВАШ (SMD=1,41; 95% ДИ от -2,18 до -0,63; $p=0,0004$); по улучшению общего состояния здоровья по ВАШ (SMD=1,43; 95% ДИ 1,29–1,58; $p<0,00001$) и уменьшению скованности по индексу WOMAC (SMD=-7,72; 95% ДИ от -15,36 до -0,08; $p=0,05$). Кроме того, в этой работе установлена высокая безопасность комбинации ХС + ГА, сопоставимая с таковой плацебо.

В масштабном (61 РКИ) сетевом метаанализе X. Zhu и соавт. [23] вновь доказан хороший клинический эффект комбинации ХС + ГА. В данном обзоре оценивались эффективность и безопасность ХС и ГА в качестве монотерапии или в комбинации по сравнению с цефекоксибом, парацетамолом и плацебо. Для каждой группы пациентов в рамках анализа изучали SMD и поверхность под кумулятивной кривой распределения (Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA), где 0% — наихудшие значения, а 100% — наилучшие. Оказалось, что по степени снижения боли по WOMAC (в см) первое место занимал цефекоксид (SMD=-0,80; 95% ДИ от -0,95 до -0,63; SUCRA 96%), второе —

комбинация ХС + ГА (SMD=-0,58; 95% ДИ от -0,98 до -0,18; SUCRA 67%), третье — монотерапия ХС (SMD=-0,53; 95% ДИ от -0,83 до -0,28; SUCRA 64%), далее следовали ацетаминофен (SMD=-0,35; 95% ДИ от -0,65 до -0,05) и ГА (SMD=-0,33; 95% ДИ от -0,60 до -0,10). При оценке функциональной способности все терапевтические интервенции имели преимущество перед плацебо, однако наилучшие результаты отмечались при использовании целекоксиба (SMD=-0,65; 95% ДИ от -0,8 до -0,53; SUCRA 96%) и комбинации ХС + ГА (SMD=-0,48; 95% ДИ от -0,8 до -0,17; SUCRA 65%), несколько ниже были показатели у ХС (SMD=-0,46; 95% ДИ от -0,69 до -0,23; SUCRA 62%), ГА (SMD=-0,36; 95% ДИ от -0,59 до -0,15; SUCRA 44%) и ацетаминофена (SMD=-0,29; 95% ДИ от -0,57 до -0,02). Авторы также отметили высокий профиль безопасности комбинированного препарата, который был идентичен плацебо (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,09).

В серии работ отечественных авторов доказана целесообразность применения комбинации ХС + ГА при ОА любой локализации [24–26]. Одно из первых исследований, проведенных в НИИР им. В.А. Насоновой, было посвящено изучению клинической эффективности, переносимости, безопасности и длительности последствия препарата Терафлекс® у пациентов с ОА коленных суставов и ТБС [27]. В исследуемую группу было включено 50 пациентов, преимущественно с ОА коленных суставов (88%). Длительность исследования составила 6 мес: 4 мес — прием препарата Терафлекс® (2 капсулы в сутки в первые 3 нед с дальнейшим переходом на 1 капсулу в сутки, при недостаточном клиническом эффекте с 3-го месяца лечения рекомендовалось увеличение дозы до 2 капсул) в сочетании с ибупрофеном (1200 мг/сут с возможностью снижения дозы) и следующие 2 мес — оценка эффекта последствия. Установлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих к 4-му месяцу терапии. У пациентов, повысивших дозу до 2 капсул в сутки, отмечено и хорошее последствие препарата (до 2 мес и более). Авторы также подтвердили благоприятную безопасность терапии, серьезных НЯ не выявлено. Кроме того, более чем у половины пациентов удалось снизить первоначальную дозу ибупрофена или вовсе его отменить, что существенно уменьшает риск развития НЯ, характерных для НПВП, и следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА. Вместе с тем для получения более выраженного и стойкого улучшения авторы рекомендовали проводить терапию в постоянной дозе — 2 капсулы в сутки.

Также нами было проведено 6-месячное открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором оценивали симптом-модифицирующий эффект препарата Терафлекс® у пациентов с ОА коленных суставов и дегенеративными изменениями позвоночника [28]. В работу было включено 60 пациентов: 1-я группа (n=30) получала Терафлекс® в сочетании с диклофенаком в дозе 75 мг/сут, 2-я группа (n=30) — диклофенак в той же дозе. К 6-му месяцу наблюдения в группе комбинированной терапии отмечался более значимый анальгетический эффект по сравнению с группой монотерапии: снижение боли в коленных суставах на 71,9 и 45,7% (p<0,001) и в позвоночнике — на 83,3 и 56,7% (p<0,05) соответственно. Таким образом, итогом работы явилось подтверждение существенного превосходства комбинированной терапии (Терафлекс® в сочетании с дик-

лофенаком) над монотерапией НПВП в отношении эффективности купирования болевого синдрома.

Возможность повышения комплаентности пациентов и снижения затрат на лекарственную терапию оценивалась в сравнительном исследовании постоянного и интермиттирующего приема препарата Терафлекс® у пациентов с ОА коленных суставов [29]. В исследовании принимали участие 100 амбулаторных больных, которые были распределены в две группы. Пациенты 1-й группы (n=50) непрерывно в течение 9 мес получали исследуемый препарат; больные 2-й группы (n=50) 3 мес принимали Терафлекс® с последующим 3-месячным перерывом, после чего терапию продолжали еще 3 мес. Анализ результатов показал, что интермиттирующая терапия столь же эффективно влияет на боль, функцию суставов и длительность последствия, как и постоянный прием препарата Терафлекс®. Через 9 мес более трети пациентов в обеих группах отказались от приема НПВП, что подтверждает анальгетический и противовоспалительный эффект препарата. Доказательства равной эффективности двух схем лечения позволяют рекомендовать интермиттирующий прием препарата Терафлекс®, что может способствовать повышению приверженности терапии, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Интересны недавно опубликованные предварительные результаты наблюдательного исследования по применению препарата Терафлекс® в реальной клинической практике при ОА коленных суставов и ТБС, выполненного по международным стандартам и зарегистрированного в международной базе ClinicalTrials.gov [30]. В исследовании участвовали 1102 пациента из 51 клинического центра, длительность наблюдения составила до 64 нед. На сегодняшний день исследование завершено, идет статистическая обработка результатов. Уже на промежуточном этапе оценки (через 4–6 мес после начала лечения) отмечены снижение интенсивности боли, улучшение функционального статуса и качества жизни. Положительная динамика установлена по шкалам оценки повреждения коленного сустава и исхода остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) и оценки ограничений функций тазобедренного сустава и исхода остеоартрита (Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS). На фоне терапии наблюдалось уменьшение потребности в приеме НПВП. Специалисты и пациенты высоко оценили результаты терапии, подтвердив ее высокую безопасность — число НЯ было низким, что соответствует данным международных исследований [31].

Терафлекс® — важный компонент терапии ОА, что обусловлено его высокой эффективностью и безопасностью. Участники состоявшегося в сентябре 2019 г. Экспертного совета по ОА, ведущие специалисты в области ревматологии, травматологии и ортопедии, подтвердили, что лечение ОА, должно проводиться на основании принципов доказательной медицины. Это предполагает использование комплексного подхода и раннее назначение SYSADOA, в том числе комбинации ХС + ГА в терапевтических дозах в качестве первого базисного средства [32]. Терапевтическими дозами являются >1500 мг/сут ГА и >800 мг/сут ХС.

Таким образом, по мнению отечественных и зарубежных экспертов, лечение ОА остается трудной задачей, в решении которой участвуют врачи разных специальностей. При этом многое зависит от специалистов первого

контакта, которые должны уметь не только поставить диагноз ОА и назначить комплексную терапию, но и выявить у пациента «красные флаги» для своевременного направления его к специалистам. Раннее применение при любых локализациях ОА хорошо зарекомендовавших себя

SYSDAOA, в частности комбинированных препаратов ХС и ГА, будет способствовать повышению эффективности лечения, уменьшению возможных функциональных нарушений, а также минимизации побочных эффектов анальгетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool>.
3. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28; 396(10264):1711–2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
4. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160–7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002.
5. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 25;12: 1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219. eCollection 2020.
6. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 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*. 2019;3(11-2):48–52. (In Russ.)].
7. Coimbra IB, Plapler PG, de Campos GC. Generating evidence and understanding the treatment of osteoarthritis in Brazil: a study through Delphi methodology. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019 May 13;74:e722. doi: 10.6061/clinics/2019/e722.
8. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jan;31(1):19–30. doi: 10.1007/s40520-018-1077-8. Epub 2018 Dec 11.
9. Block JA, Cherny D. Management of Knee Osteoarthritis: What Internists Need to Know. *Med Clin North Am*. 2021 Mar;105(2): 367–85. doi: 10.1016/j.mcna.2020.10.005.
10. Клинические рекомендации «Остеоартроз». Москва: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii «Osteoartroz» [Clinical guidelines «Osteoarthritis»]. Moscow: Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya revmatologov Rossii»; 2016]. <https://pharmspb.ru/docs/lit/Revmatologia>
11. 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.]
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. Pradelli L, Sinigaglia T, Migliore A, et al. Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Multidisciplinary Italian Consensus on Best Practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 May 28;17: 507–30. doi: 10.2147/TCRM.S288196. eCollection 2021.
14. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the Management of Knee and Hip Osteoarthritis. 2nd ed. East Melbourne: RACGP; 2018. 71 p.
15. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3): 363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
16. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149–62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
17. 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
18. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). Фарматека. 2017;(7):40–5. [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. The leading factors of the progression of osteoarthritis of the knee joints. the effect of symptomatic delayed-acting drugs on the course of the disease (a 5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;(7):40–5. (In Russ.)].
19. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. Epub 2013 Dec 13.
20. Raynauld JP, Pelletier JP, Abram F, et al. Long-term effects of glucosamine and chondroitin sulfate on the progression of structural changes in knee osteoarthritis: six-year follow-up data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct; 68(10):1560–6. doi: 10.1002/acr.22866. Epub 2016 Sep 16.
21. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2085–2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Epub 2021 Apr 12.
22. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1: CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
23. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
24. Алексеева ЛИ. Комбинированные препараты в лечении остеоартроза. Эффективность препарата Терафлекс. Меди-

- цинский Совет. 2013;(4):100-5.
[Alekseeva LI. Combined drugs in the treatment of osteoarthritis. The effectiveness of teraflex. *Meditsinskii Sovet*. 2013;(4):100-5. (In Russ.)].
25. Бадюкин ВВ. Синергетическое и аддитивное действие хондроитина сульфата и глюкозамина в стимуляции хрящевой ткани при остеоартрозе. Эффективная фармакотерапия. 2013;(38):68-75.
[Badokin VV. Synergistic and additive effects of chondroitin sulfate and glucosamine in the stimulation of cartilage in osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(38):68-75. (In Russ.)].
26. Ребров АП, Романова ИА, Гайдуклова ИЗ. Кардиоваскулярная безопасность и эффективность комбинированного медленно действующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом. Современная ревматология. 2016;10(2):37-42.
[Rebrov AP, Romanova IA, Gaidukova IZ. Cardiovascular safety and efficacy of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with gonarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2) 37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-37-42
27. Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). Русский медицинский журнал. 2005;(8):525-7.
[Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaitseva EM. Efficacy of teraflex in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints (open randomized study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(8):525-7. (In Russ.)].
28. Лиля АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ, Шостак МС. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1618-22.
[Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak MS. Teraflex in the complex therapy of knee osteoarthritis and spinal osteochondrosis (results of a clinical study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24):1618-22. (In Russ.)].
29. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Шаропова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;(3):68-72.
[Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints with the combined drug Teraflex. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;(3):68-72. (In Russ.)].
30. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА и др. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2020;14(3):71-8.
[Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA, et al. The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):71-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78
31. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
32. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-7.
[Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):143-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.08.2021/26.09.2021/29.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Bayer. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай)

Аронова Е.С., Белов Б.С.

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

В статье приводится описание клинического наблюдения дебюта полиартрита после перенесенного COVID-19. Представлены клинические данные и результаты лабораторных и инструментальных методов обследования в динамике, а также подходы к терапии. В обсуждении отражены современные взгляды на причины развития суставного синдрома после SARS-CoV-2, указано на необходимость внимательного изучения анамнеза, клинических и лабораторных данных пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; постковидный синдром; реактивный артрит; суставной синдром; аутоиммунные нарушения; аутоиммунные заболевания.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). Современная ревматология. 2021;15(5):76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79

Polyarthrititis associated with COVID-19 (clinical case)

Aronova E.S., Belov B.S.

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

The article describes the clinical observation of the onset of polyarthrititis after COVID-19. Clinical data, laboratory tests' and instrumental methods results in dynamics, as well as approaches to therapy are presented. The discussion reflects modern views on the causes of the development of articular syndrome after SARS-CoV-2, with special attention to the need for a careful study of the history, clinical and laboratory data of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; postcovid syndrome; reactive arthritis; articular syndrome; autoimmune disorders; autoimmune diseases.

Contact: Evgeniya Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS. Polyarthrititis associated with COVID-19 (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, — потенциально тяжелое инфекционное заболевание, клинические проявления которого, помимо классических симптомов респираторной инфекции, нередко имеют черты аутоиммунных процессов. К настоящему времени накоплено большое количество сообщений об артритах, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией.

Так, N. Yokogawa и соавт. [1] описали развитие вирусного артрита коленного сустава на фоне COVID-19. На 15-й день с момента появления симптомов новой коронавирусной инфекции у пациента возобновилась лихорадка, возникла боль, а затем артрит правого коленного сустава, который разрешился к 27-му дню болезни. Опубликовано еще несколько наблюдений постинфекционного артрита после перенесенного COVID-19, в том числе полиартрита мелких суставов стоп, развившегося через 8 дней после выздоровления и полностью прошедшего к 22-му дню на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2]. L. de Stefano и соавт. [3] сообщили о моноартрите локтевого сустава в сочетании с псориатическими бляшками, впервые появившимися у 30-летнего мужчины через 10 дней после исчезновения симптомов COVID-19.

Имеются описания одновременного развития артрита с поражением коленного и голеностопных суставов, а также баланита через несколько дней после выздоровления от COVID-19 [4, 5].

В некоторых случаях суставная симптоматика не только возникает раньше легочных проявлений COVID-19, но и утяжеляет состояние пациента, что приводит к назначению антицитокиновой терапии. Так, S. Alivernini и соавт. [6] описали пациента, у которого за несколько дней до появления симптомов вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, возник полиартрит. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и это потребовало применения ингибитора Янус-киназы.

Представляем собственное наблюдение дебюта артрита после перенесенного COVID-19.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 38 лет, в августе 2020 г. обратилась в консультативно-диагностический центр (КДЦ) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) для уточнения диагноза и лечения с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника воспалительного ритма, в стопах, боль в мелких суставах кистей и их припухлость.

Из анамнеза известно, что 21.04.2020 г. была госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом новой коронавирусной инфекции. На момент госпитализации предъявляла жалобы на субфебрилитет, слабость, потерю обоняния. Результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК SARS-CoV-2, выполненной в день госпитализации, положительный. Тогда же проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: поражение легких менее 20%. 04.05.2020 г., во время пребывания в стационаре, на фоне антибактериальной и противовирусной терапии впервые появились боль и припухлость I пальца левой кисти и III пальца левой стопы. 27.05.2020 г. повысилась температура тела до 38,2 °C, присоединились артриты II–IV проксимальных межфаланговых суставов левой кисти. При обследовании 02.06.2020 г. качественный тест на антитела к нативной ДНК показал сомнительный результат, антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) — 1,8 Ед/мл. В стационаре была инициирована терапия глюкокортикоидами и НПВП.

11.06.2020 г., после разрешения симптомов COVID-19, пациентка была выписана из инфекционного отделения с рекомендациями продолжить лечение метилпреднизолоном (МП) 12 мг/сут в сочетании с НПВП (кетопрофен). Ревматолог, у которого пациентка наблюдалась по месту жительства, увеличил дозу МП до 24 мг/сут в связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии, дополнительно был назначен сульфасалазин (СФ) 2 г/сут, кетопрофен заменен на индометацин. По данным обследования от 18.06.2020: HLA-B27 положительный, ревматоидный фактор (РФ) — 14,2 МЕ/мл (референсные значения 0–14 МЕ/мл), СРБ — 76,25 мг/л (норма 0–5 мг/л), СОЭ (по Вестергрену) — 50 мм/ч, HbSAg, HCV и ВИЧ отрицательные. Тогда же доза МП была увеличена до 40 мг/сут, в остальном лечение оставалось прежним. При КТ крестцово-подвздошных суставов (02.07.2020 г.) признаков сакроилиита не обнаружено. В анализах крови от 15.07.2020 г.: АЦЦП не выявлены, фракции комплемента С3, С4 в пределах нормы, скрининг на антинуклеарные антитела (АНА) — 1:80 (норма), IgG, IgA, IgM в пределах нормы. Рентгенограмма кистей и дистальных отделов стоп, выполненная в тот же день, без особенностей. Иммуноблот (качественный анализ) от 27.07.2020 г.: Ro/SS-A, La/SS-B, Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1, рибосомальный протеин отрицательные. В биохимическом анализе крови СРБ — 13,99 мг/л (норма 0–5 мг/л), мочевая кислота — 156 мкмоль/л, РФ — 10 МЕ/мл.

На момент обращения в КДЦ НИИР им. В.А. Насоновой принимала СФ 2 г/сут, МП 26 мг/сут, эпизодически НПВП. При осмотре выявлены симметричные артриты II и IV проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) обеих кистей, I пястно-фалангового сустава (ПФС) левой кисти, положительный симптом поперечного сжатия стоп; движения во всех отделах позвоночника в полном объеме. При УЗИ кистей справа обнаружены тендовагиниты сгибателей пальцев, больше на уровне ПМФС; слева: сужение щелей ряда ПМФС (больше IV ПМФС), дистальных межфаланговых суставах, а также I ПФС; синовит с усилением васкуляризации в лучезапястном суставе; синовиты отдельных ПФС и ПМФС; выраженные тендовагиниты сухожилий сгибателей пальцев, локтевого разгибателя запястья на уровне лучезапястного сустава, разгибателя I пальца.

На основании анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентке был установлен диагноз: недифференцированный арт-

рит, HLA-B27-позитивный. Рекомендовано однократное введение бетаметазона 1,0 мл в мелкие суставы левой кисти, продолжение приема СФ 2 г/сут и НПВП, постепенное уменьшение дозы МП до полной его отмены.

При повторном осмотре в ноябре 2020 г. больная жаловалась на периодически возникающую боль в мелких суставах стоп. Субъективно отмечала улучшение самочувствия по сравнению с августом 2020 г. на фоне приема СФ 2 г/сут, МП 10 мг/сут, эторикоксиба 90 мг/сут. При осмотре определялась умеренно выраженная деформация III ПМФС. Все показатели общего анализа крови в норме, СРБ — 0,51 мг/л и РФ — 6,7 МЕ/мл. Повторное УЗИ кистей показало сохранение признаков тендинитов сгибателей пальцев, больше слева. Рекомендовано продолжить лечение СФ и НПВП, а также снизить (вплоть до полной отмены) дозу МП.

Обсуждение. В представленном клиническом случае полиартрит развился на фоне развернутой клинической картины COVID-19. Его особенностью является наличие HLA-B27 и преимущественное поражение мелких суставов кистей и стоп. Продолжительность суставных симптомов не позволяет рассматривать описанное наблюдение как вирусный артрит, поскольку последний имеет непродолжительное течение и хорошо поддается терапии НПВП. По нашему мнению, наиболее вероятным представляется предположение о дебюте иммуновоспалительного ревматического заболевания, триггером которого послужила новая коронавирусная инфекция.

Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 запускает аутоиммунные реакции, до конца неясны. Известно, что вирус оказывает воздействие на иммунокомпетентные клетки через TLR-подобные рецепторы (toll-like receptors), в основном TLR3, 4, 7 и 8, а активация комплемента приводит к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) [7, 8]. Предполагается, что такие реакции могут трансформироваться в аутоиммунные, а нетоз рассматривается в как индуктор развития постковидного синдрома [9].

Установлено, что у некоторых пациентов с COVID-19 иммуносупрессия, индуцированная вирусом, может predispose к возникновению иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, характеризующихся высоким уровнем цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ) 17 — ключевого цитокина в патогенезе спондилоартритов [10–12]. Ранее было описано выявление высокого уровня ИЛ17 в плазме крови у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом. В то же время у больных COVID-19 отмечено увеличение количества циркулирующих Т-хелперов 17-го типа, ответственных за экспрессию ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ22, фактор некроза опухоли α) [13].

Существуют гипотезы об иных возможных патогенетических механизмах, в том числе основанных на врожденном или приобретенном нарушении ответа плазматоидных дендритных клеток, специализирующихся на продукции интерферона I-го типа, который, в свою очередь, является ключевым агентом активации иммунной системы. По мнению некоторых авторов, SARS-CoV-2-ассоциированные аутоиммунные реакции являются следствием лимфопении и временного дефицита компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, при котором неправильно распознаются аутоантигены [14, 15].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Аутоиммунные заболевания и аутоантитела, ассоциированные с COVID-19 [32]

Autoimmune diseases and autoantibodies associated with COVID-19 [32]

Аутоиммунные заболевания и синдромы, развивающиеся после COVID-19	Аутоантитела, обнаруженные у пациентов с COVID-19
Синдром Гийена–Барре	АНА
Синдром Миллера–Фишера	Антитела к кардиолипину
АФС	Антитела в β_2 -гликопротеину 1
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Анти-MDA5-антитела
СКВ	Антиэритроцитарные антитела
Болезнь Kawasaki	Волчаночный антикоагулянт
Аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь холодовой агглютинации	Антипротромбин IgM
Нейромиелит зрительного нерва	Антитела к фосфатидилсерину IgM/IgG
Анти-NMDA-рецепторный энцефалит	Антитела к аннексину IgM/IgG
Миастения гравис	Антитела к ганглиозидам GD1b
Сахарный диабет 1-го типа	Антитела к комплексу гепарина и PF4
Аутоиммунный васкулит крупных сосудов и тромбозы	pANCA, cANCA
Псориаз	АЦЦП
Подострый тиреоидит	
Болезнь Грейвса	
Саркоидоз	
Артриты	

Другая теория базируется на имеющихся данных о полиморфизме человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) [16]. Ранее уже было высказано предположение о том, что явления молекулярной мимикрии между патогенными вирусами (парвовирус B19, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса 6-го типа, гепатита А и С, краснухи и др.) и белками человека могут играть важную роль в этиологии различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний [17, 18]. В связи с этим ассоциация между полиморфизмами HLA и SARS-CoV-2 также не исключена [19–21].

За время пандемии был описан ряд взаимосвязанных с COVID-19 аутоиммунных нарушений, таких как синдром Гийена–Барре [22, 23], синдром Миллера–Фишера [24], антифосфолипидный синдром (АФС) [25], тромбоцитопеническая пурпура [26, 27], системная красная волчанка (СКВ) [28], болезнь Kawasaki [29, 30] и дерматомиозит [31]. Наряду с клиническими проявлениями у пациентов выявлялись

аутоантитела, характерные для указанных аутоиммунных заболеваний (см. таблицу).

Возможность прогнозирования риска развития COVID-19-ассоциированных аутоиммунных реакций является актуальной задачей будущих исследований. В настоящее время активно обсуждаются протоколы экспериментов с использованием животных моделей SARS-CoV-2-индуцированной транзиторной иммуносупрессии с целью изучения экспрессии генов, ответственных за разные этапы аутоиммунных реакций и презентацию ангиотензинпревращающего фермента 2 в легких человека [33].

Заключение. В реальной клинической практике уже сейчас необходимо внимательно изучать данные больных COVID-19 как анамнестические (наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний у пациента или его родственников), так и клинические (внепочечные проявления инфекции SARS-CoV-2) и лабораторные (контроль аутоантител, возникших *de novo*, или увеличение их ранее положительных титров).

Л И Т Е Р А Т У Р А / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Liew IY, Mak TM, Cui L, et al. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol*. 2020 Sep;26(6):233. doi: 10.1097/RHU.0000000000001560.
5. 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.
6. Alivernini S, Cingolani A, Gessi M, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 6;annrheumdis-2020-218315. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218315.
7. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):6151-7. doi: 10.1172/JCI1141374.
8. Ahmed S, Zimba O, Gasparian AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2611-9. doi: 10.1007/s10067-021-05691-x. Epub 2021 Mar 17.
9. Sawadogo SA, Dighero-Kemp B, Ouedraogo DD, et al. How NETosis could drive «post-COVID-19 syndrome» among

- survivors. *Immunol Lett.* 2020 Dec;228:35-7. doi: 10.1016/j.imlet.2020.09.005. Epub 2020 Sep 29.
10. Garcia LF, Response I. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441. eCollection 2020.
11. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. 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.
12. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Aug;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5. Epub 2019 Jun 21.
13. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):345-346. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z.
14. Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, et al. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Jul;57:102885. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102885. Epub 2020 Jul 7.
15. Canas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020 Dec;145:110345. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110345. Epub 2020 Oct 14.
16. Arango MT, Perricone C, Kivity S, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):82-98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7.
17. Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Feb;32(1):111-8. doi: 10.1007/BF02686087.
18. Kanduc D, Shoenfeld Y. Human papillomavirus epitope mimicry and autoimmunity: the molecular truth of peptide sharing. *Pathobiology.* 2019;86(5-6):285-95. doi: 10.1159/000502889. Epub 2019 Oct 8.
19. Lorente L, Martin MM, Franco A, et al. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021 Mar;45(2):96-103. doi: 10.1016/j.medint.2020.08.004. Epub 2020 Sep 6.
20. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: an in silico analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2020 Dec;8(4):684-94. doi: 10.1002/iid3.358. Epub 2020 Oct 13.
21. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA.* 2020 Nov;96(5):610-4. doi: 10.1111/tan.14047. Epub 2020 Sep 3.
22. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020 Jun;76:233-5. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062. Epub 2020 Apr 15.
23. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2574-6. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17.
24. Manganotti P, Pesavento V, Buoite Stella A, et al. Miller fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol.* 2020 Aug;26(4):605-6. doi: 10.1007/s13365-020-00858-9. Epub 2020 Jun 11.
25. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):580-6. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.
26. Tsao HS, Chason HM, Fearon DM. Immune Thrombocytopenia (ITP) in a pediatric patient positive for SARS-CoV-2. *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20201419. doi: 10.1542/peds.2020-1419. Epub 2020 May 21.
27. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic Purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472. Epub 2020 Apr 15.
28. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep;24(18):9695-7. doi: 10.26355/eurrev_202009_23060.
29. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020 Jun;10(6):537-40. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7.
30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13.
31. Megremis S, Walker TDJ, He X, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1383-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217522. Epub 2020 May 22.
32. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695. Epub 2020 Oct 28.
33. Cleary SJ, Pitchford SC, Amison RT, et al. Animal models of mechanisms of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathology. *Br J Pharmacol.* 2020 Nov;177(21):4851-65. doi: 10.1111/bph.15143. Epub 2020 Jul 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.06.2021/3.08.2021/6.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190148-3 «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety problems of antirheumatic therapy».

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

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

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

Ранний артрит как ревматологический хамелеон: описание клинического случая

Галушко Е.А., Алексеева А.В., Серикова Г.В., Семашко А.С.

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

В статье рассматриваются сложности дифференциальной диагностики раннего артрита и воспалительных заболеваний кишечника с преобладающей клинической картиной внекишечных проявлений, в частности суставного синдрома. Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее особенности течения таких состояний, длительный диагностический поиск и широкий перечень заболеваний, включенных в круг дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; болезнь Стилла у взрослых; болезнь Крона; диагностика.

Контакты: Анна Сергеевна Семашко; annsemashko@gmail.com

Для ссылки: Галушко ЕА, Алексеева АВ, Серикова ГВ, Семашко АС. Ранний артрит как ревматологический хамелеон: описание клинического случая. Современная ревматология. 2021;15(5):80–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-80-84

Early arthritis as a rheumatological chameleon: a description of a clinical case

Galushko E.A., Alekseeva A.V., Serikova G.V., Semashko A.S.

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

The article discusses the difficulties of differential diagnosis of early arthritis and inflammatory bowel diseases with a predominant clinical picture of extraintestinal manifestations, in particular, articular syndrome. The clinical observation demonstrates features of the course of such conditions, a long diagnostic search and a wide list of diseases included in differential diagnostics range.

Key words: rheumatoid arthritis; adult Still's disease; Crohn's disease; diagnostics.

Contact: Anna Sergeevna Semashko; annsemashko@gmail.com

For reference: Galushko EA, Alekseeva AV, Serikova GV, Semashko AS. Early arthritis as a rheumatological chameleon: a description of a clinical case. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):80–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-80-84

Периферический артрит относится к числу самых частых проявлений дебюта ревматических заболеваний (РЗ), а определение его нозологической принадлежности и подбор рациональной терапии на ранней стадии являются сложной клинической проблемой. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит, может быть первым симптомом не только ревматоидного артрита (РА), но и широкого спектра других заболеваний, в том числе не относящихся к ревматической патологии [1, 2].

В ревматологии подходы к диагностике болезней достаточно неоднозначны: это не «белое» или «черное», а скорее «серое» поле. Мультисистемные заболевания принято описывать, перечисляя их признаки (клинические, лабораторные, инструментальные), из которых наиболее значимые включают в классификационные критерии, что позволяет при наличии сходной клинической картины различать отдельные нозологические формы [3, 4]. К сожалению, при ревматической патологии диагноз трудно установить по результатам единственного теста, что является ее существенным отличием от инфекционных болезней или, например, сахарного диабета [4].

Врачам, осуществляющим первичный прием пациентов с артритами, приходится сталкиваться с проблемами дифференциальной диагностики как между разными РЗ, имеющими сходную клиническую картину, так и между ря-

дом неревматических болезней. Поэтому диагностический процесс, особенно при раннем артрите с первичным много-системным поражением, носит комплексный характер и требует анализа большого объема данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор критериев [5, 6].

В практике ревматолога часто встречаются «энтеропатические» артриты, которые отражают общепризнанный специалистами тезис: «суставы получают то, что чувствует кишечник». К подобным патологиям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Клиника ВЗК крайне многообразна, их следует рассматривать как системные заболевания с внекишечными проявлениями, которые иногда становятся ведущими в клинической картине и маскируют поражение кишечника. Наиболее частым внекишечными проявлениями является поражение суставов [7–10].

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее сложность дифференциальной диагностики ВЗК и болезни Стилла у взрослых.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 27 лет, впервые поступил в «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

(НИИР им. В.А. Насоновой) в сентябре 2020 г. с жалобами на боль в мелких суставах кистей и их припухание, боль в коленных и лучезапястных суставах, эпизоды повышения температуры тела до 40 °C, сильное похудание (на 20 кг с момента появления первых симптомов в 2015 г.), генерализованную лимфаденопатию, эпизоды диффузной боли в животе, тошноту и рвоту, периодическое «послабление» стула (водянистый, кашицеобразный). Предварительный диагноз: болезнь Стилла у взрослых.

Из анамнеза известно, что эпизоды симметричного полиартрита мелких суставов кистей и коленных суставов, сопровождающиеся повышением температуры до субфебрильных цифр, а также эпизоды боли в животе, потеря массы тела и общая слабость впервые стали беспокоить в 2015 г. При результатах обследования по месту жительства выявлены железодефицитная анемия (ЖДА), легкой степени тяжести, повышение уровня СРБ до 25 мг/л, эрозивный гастрит, диагностированный при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Исключены инфекции: иерсиниоз, сальмонеллез, холера, бруцеллез, лептоспироз, туляремия, а также заболевания, передающиеся половым путем. Установлен диагноз реактивного артрита (ReA), иницирована терапия сульфасалазином (СФ) в дозе 3–4 г/сут длительностью 6 мес. На фоне лечения у пациента отмечалась положительная динамика: уменьшилась боль в суставах, нормализовалась температура тела, однако сохранялись эпизоды умеренной боли в животе.

В 2017 г. у пациента рецидивировал артрит мелких суставов кистей с последующим присоединением артрита коленных суставов, который сопровождался лихорадкой и повышением температуры тела до 39–40 °C, диффузной болью в животе, рвотой и диареей на высоте приступа абдоминального синдрома, возникновением рецидивирующего афтозного стоматита. При осмотре определялись генерализованная лимфаденопатия и афтозный стоматит; в анализах крови отмечалось постепенное нарастание уровня СРБ до 57–100 мг/л, СОЭ до 28 мм/ч, снижение уровня Hb до 88 г/л, при нормальных значениях эритроцитов, лейкоцитов и печеночных трансаминаз. При ЭГДС



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма таза пациента Л.
Прямая проекция
Fig. 1. Pelvic plain radiograph of patient L. Direct projection



Рис. 2. Рентгенограмма кистей пациента Л. Прямая проекция
Fig. 2. Hands X-ray of the patient L.
Direct projection

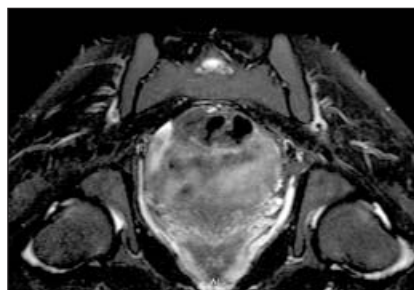


Рис. 3. МРТ КПС пациента Л.
Режим STIR, аксиальная проекция
Fig. 3. Sacroiliac MRI of patient L.
STIR mode, axial projection

выявлены эрозивный геморрагический гастрит, эрозивный дуоденит. УЗИ органов брюшной полости (ОБП) показало наличие гепатоспленомегалии, свободной жидкости в брюшной полости. Компьютерная томография (КТ) ОБП: диффузные изменения стенок тонкого кишечника, забрюшинная и абдоминальная лимфаденопатия, гидроперитонеум, гидроперикард. Магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП: утолщение стенок двенадцатиперстной кишки (ДПК), тонкой

кишки, абдоминальная лимфаденопатия, асцит. Для исключения диагноза БК выполнена колоноскопия, которая выявила поверхностный проктосигмоидит, сдавление нижней трети сигмовидной кишки извне. При диагностической лапароскопии с последующим гистологическим исследованием лимфатических узлов для исключения лимфопролиферативного процесса установлены реактивные изменения, хронический лимфаденит с синусовым гистиоцитозом. По месту жительства диагностировано недифференцированное заболевание соединительной ткани с клиническими проявлениями системной красной волчанки (СКВ): поражение суставов (артралгии, артриты), серозных оболочек (гидроперикард, гидроторакс, гидроперитонеум), гематологические нарушения (анемия), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, конституциональные нарушения (лихорадка, похудание), поражение желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (гастрит, колит), слизистых оболочек полости рта (рецидивирующий стоматит). Иммунологический анализ крови: антинуклеарный фактор (АНФ) — 1:160 Ед/мл, антитела к двуспиральной ДНК, компоненты комплемента С3, С4, антитела к RNP в пределах референсных значений. Во время стационарного лечения проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг внутривенно с последующим назначением преднизолона в дозе 30 мг/сут перорально. Выраженного клинического эффекта не получено, далее доза глюкокортикоидов была постепенно снижена, вплоть до их полной отмены через год.

Во время очередной госпитализации по месту жительства с целью исключения БК проведена колоноскопия с биопсией подвздошной кишки и диагностирован катаральный колит, по

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 1. Классификационные критерии болезни Стилла у взрослых М. Yamaguchi и соавт. 1992 г. [10]

Table 1. Classification criteria for adult Still's disease, M. Yamaguchi et al. 1992 [10]

Показатель	Большие критерии	Малые критерии	Критерии исключения
Чувствительность — 96,2%, специфичность — 92,1%	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся >1 нед 2. Артралгии >2 нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$	1. Боль в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные РФ и АНА	1. Инфекционный процесс 2. Злокачественные новообразования / паранеопластический синдром 3. Аутоиммунные заболевания

данным ЭГДС с биопсией слизистой ДПК — диффузная умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация. При исследовании с помощью метода иммуноблота, выполненном для исключения аутоиммунных заболеваний печени, специфических аутоантител не обнаружено. Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих наличие ВЗК, пациент продолжал терапию СФ в дозе 3 г/сут без значимого эффекта.

Принимая во внимание наличие суставного и абдоминального синдромов, эпизодов лихорадки и приступообразность течения заболевания, в круг дифференциальных диагнозов была включена семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — моногенное аутовоспалительное заболевание. С целью подтверждения диагноза было проведено секвенирование гена MEKV, которое не обнаружило гомозиготной или гетерозиготных мутаций.

С предварительным диагнозом болезни Стилла у взрослых пациент был направлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При поступлении: индекс массы тела — $14,53 \text{ кг}/\text{м}^2$; кожные покровы бледные, сухие. Артриты правого лучезапястного и правого коленного суставов, синдром гипермобильности суставов, генерализованная мышечная атрофия. Умеренная болезненность при пальпации в левом подреберье; на расстоянии слышен шум перистальтики. При обследовании выявлены ЖДА (Hb $99 \text{ г}/\text{л}$, эр. $4,4 \cdot 10^9/\text{л}$, MCH $23,0 \text{ пг}$; MCHC $28,7 \text{ г}/\text{л}$; микроцитоз), гипопроотеинемия ($49,6 \text{ г}/\text{л}$), гипоальбуминемия ($26,3 \text{ г}/\text{л}$), гипоchoлестеринемия ($2,38 \text{ ммоль}/\text{л}$). Было предположено, что отклонения в анализах крови связаны с синдромом мальабсорбции. Также обнаружено повышение уровня высокочувствительного СРБ до $36,0 \text{ мг}/\text{л}$, при значении СОЭ — $14,0 \text{ мм}/\text{ч}$. В иммунологическом анализе крови: ревматоидный фактор (РФ) — $<9,7 \text{ МЕ}/\text{л}$, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — $8,1 \text{ Ед}/\text{мл}$, антитела к цитруллинированному виментину (анти-MCV) — $13,7 \text{ Ед}/\text{мл}$, АНФ отрицательный; антитела к ДНК — $19,9 \text{ МЕ}/\text{мл}$, антитела к Sm — $0,1 \text{ Ед}/\text{мл}$, IgG — $1,160 \text{ г}/\text{л}$.

На обзорной рентгенограмме таза визуализация крестцово-подвздошных суставов (КПС) была затруднена из-за наложения кишечных газов на проекцию суставных щелей (рис. 1). На рентгенограмме кистей определялись сужение суставных щелей, умеренный окостенение суставной поверхности, единичные кистовидные просветления костной ткани (рис. 2).

При МРТ КПС признаков активного или хронического сакроилита не выявлено, однако имелся двусторонний коксит (рис. 3).

ЭГДС с биопсией слизистой оболочки ДПК: невыраженный поверхностный гастрит, бульбит, активный продуктивный дуоденит.

Учитывая наличие у больного умеренного суставного синдрома на фоне длительного анамнеза выраженного синдрома

хронической диареи и абдоминальной боли, проводилась дифференциальная диагностика с целью исключения/подтверждения ВЗК. Пациент был направлен в Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, в котором при проведении КТ-энтерографии выявлен конгломерат петель подвздошной кишки с участками циркулярного утолщения стенок и престенойческими расширениями, с формированием межкишечных (тонко-тонкокишечных и тонко-толстокишечных) свищей. Была выполнена тотальная колоноскопия с осмотром 50 см подвздошной кишки, обнаружены деформация и сужение ее просвета, свищевое отверстие диаметром 6 мм с язвенными изменениями по краям. При гистологическом исследовании биоптата ДПК: ворсины выстланы клетками высокого цилиндрического эпителия с небольшим количеством бокаловидных клеток, количество межэпителиальных лимфоцитов не превышает 20 на 100 эпителиоцитов, крипты неглубокие, в базальных отделах крипт встречаются панетовские клетки. Собственная пластинка слабо инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими. PAS-позитивных клеток в собственной пластинке не обнаружено. При окраске Конго красным отложений амилоида в тканях кишки не выявлено.

Диагностирована БК с поражением тонкой кишки высокой степени активности. Начато лечение преднизолоном $40 \text{ мг}/\text{сут}$, азатиоприном $50 \text{ мг}/\text{сут}$, омега-3 $40 \text{ мг}/\text{сут}$. В настоящий момент пациент находится под наблюдением гастроэнтерологов, на фоне терапии отмечает уменьшение выраженности суставного синдрома, эпизодов боли в животе, тошноты и рвоты, а также нормализацию температуры тела.

Обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует начало БК с суставного синдрома, лихорадки и генерализованной лимфаденопатии, которые сопровождались эпизодами диареи и диффузной боли в животе. Подобное сочетание симптомов было расценено в первую очередь как дебют РЗ вследствие преобладания в клинической картине суставной симптоматики в виде периферического артрита. С учетом данных проведенного обследования пациент формально отвечал критериям диагноза «болезнь Стилла у взрослых», предложенных М. Yamaguchi и соавт. 1992 г. [10]: лихорадка $>39^\circ\text{C}$, длящаяся >1 нед, артралгии >2 нед, лейкоцитоз ($>10 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфаденопатия, отрицательные РФ и АНА (табл. 1). Одновременно рассматривался ряд других ревматических нозологий: ReA, заболевание соединительной ткани с клиническими проявлениями СКВ.

Далее в круг дифференциальной диагностики были включены ВЗК: БК и ЯК, которые, как и ССЛ, не были подтверждены.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 2. Дифференциальная диагностика БК, болезни Стилла у взрослых, болезни Уиппла
Table 2. Differential diagnosis of Crohn's disease, adult Still's disease, Whipple's disease

Характеристика	БК	Болезнь Стилла [10, 11]	Болезнь Уиппла [12]
1. Клинические проявления			
Лихорадка	Чаще субфебрильная	Ежедневная, характеризуется очень быстрым подъемом температуры тела (на 4 °С в течение 2–3 ч)	Сопровождается ознобом, профузным потоотделением
Мышечно-скелетные проявления	Артралгии, артриты	Олиго- или полиартрит	Приступообразный мигрирующий олиго- или полиартрит
Признаки поражения ЖКТ	Хроническая диарея, без примеси крови, боль в животе	Абдоминальная боль	Диарея, приступообразная боль в животе, синдром нарушенного всасывания, потеря массы тела
Поражение кожи и слизистых оболочек	Узловатая эритема, гангренозная пиодермия; афтозный стоматит	Макулопапулезная или розеолезная сыпь	Сухость кожи, гиперпигментация, хейлит, глоссит, ломкость ногтей, алопеция
Неврологические нарушения	—	—	Деменция, супрануклеарная офтальмоплегия и миоклония
Другие нарушения	Увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, фарингит	Лимфаденопатия, гепатомегалия, плеврит, эндокардит
2. Лабораторные данные			
	Лабораторные признаки синдрома мальабсорбции (снижение уровня общего белка, альбуминов, холестерина, кальция и калия), ЖДА, АХЗ, В ₁₂ - или фолатдефицитная анемия. Лейкоцитоз	ЖДА, АХЗ, повышение уровня сывороточного ферритина, снижение концентрации гликозилированной фракции ферритина, ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения	Лабораторные признаки синдрома мальабсорбции (снижение содержания общего белка, альбуминов, холестерина, кальция и калия), ЖДА. Повышение СОЭ, уровня лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ
3. Инструментальная диагностика			
Эндоскопия	Симптом «бульжной мостовой», линейные язвы, афты, стриктуры и устья свищей	—	Отек, гиперемия и резкое утолщение складок кишки
Гистология	—	—	PAS-позитивные макрофаги

Примечание. АХЗ — анемия хронических заболеваний.

Диагностические сложности, возникшие при верификации диагноза БК, были обусловлены изолированным поражением тонкой кишки, которое не удавалось подтвердить при неоднократных гистологических исследованиях, исходя из проведенных выше и ниже уровня ее поражения. Выходящие на первый план внекишечные проявления болезни (артралгии, анемия, лихорадка, афтозный стоматит) при неспецифической клинической картине абдоминальной боли продолжительное время маскировались под другие РЗ.

Таким образом, при таком сочетании синдромов в дифференциально-диагностический ряд можно включить следующие заболевания: БК, болезнь Стилла у взрослых, бо-

лезнь Уиппла, целиакию, семейную средиземноморскую лихорадку, системные заболевания соединительной ткани, новообразования ЖКТ, болезнь Бехчета (табл. 2).

Заключение. Представленное наблюдение подтверждает, что при раннем недифференцированном артрите для верификации диагноза может быть недостаточно стандартных методов исследования. В связи с этим целесообразно расширять спектр обследований, в том числе за счет проведения молекулярно-генетических анализов, а также предусматривать возможность перепроверки ранее полученных результатов, что в ряде случаев позволяет установить окончательный диагноз и начать соответствующую терапию.

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

1. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138–50. [Nasonov EL. EULAR recommendations for the diagnosis and treatment of early arthritis: 2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(2):138–50. (In Russ.)].
2. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):569–80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001. Epub 2014 Sep 2.
3. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. [Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis]. <http://rheumatolog.ru>
4. June RR, Aggarwal R. The use and abuse of diagnostic/classification criteria. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Dec;28(6):921–34. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.004. Epub 2015 May 23.
5. Гордеев АВ, Савушкина НМ, Галушко ЕА. Лихорадка неясного происхождения в

- ревматологии. Современная ревматология. 2018;12(2):4-11.
- [Gordeev AV, Savushkina NM, Galushko EA. Fever of unknown origin in rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-4-11
6. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299-307.
- [Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern view on the pathogenesis of spondyloarthritis-molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):299-307. (In Russ.)].
7. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. — 2015;53(2):190-9.
- [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):190-9. (In Russ.)].
8. Эрдеc ШФ, Галушко ЕА. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ. Боль. 2009;(3):19.
- [Erdes ShF, Galushko EA. Medical and social significance of joint and spine pathology among the adult population of the Russian Federation. *Bol'*. 2009;(3):19. (In Russ.)].
9. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
10. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar; 19(3):424-30.
11. Fautrel B, Zing E, Goldmart JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003.
12. Белов БС. Болезнь Уиппла. Современная ревматология. 2013;7(1):12-7.
- [Belov BS. Whipple's disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):12-17. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2013-2361

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.07.2021/10.09.2021/13.09.2021

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.

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Алексеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>

Серигова Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-4688-2075>

Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Поражение шейного отдела позвоночника при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (описание клинического случая)

Черёмушкина Е.В.¹, Елисеев М.С.², Желябина О.В.²

¹Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

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

Болезнь депонирования пирофосфата кальция (БДПК) характеризуется полиморфизмом клинических проявлений — от бессимптомного течения до тяжелой хронической артропатии с разрушением костных структур. Считается, что кристаллы пирофосфата кальция чаще обнаруживаются в коленных и так называемых корневых суставах (тазобедренных и плечевых), а также в треугольном фиброзно-хрящевом комплексе. Однако БДПК может затрагивать и аксиальный скелет. Патологический процесс, локализованный в позвоночнике, чаще встречается у пожилых людей и является редкостью в молодом возрасте. В статье приведен случай возникновения хондрокальциноза шейного отдела позвоночника у пациентки 62 лет, не имевшей факторов риска этой патологии.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз.

Контакты: Елена Владимировна Черёмушкина; buipvybho@gmail.com

Для ссылки: Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС, Желябина ОВ. Поражение шейного отдела позвоночника при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (описание клинического случая). Современная ревматология. 2021;15(5):85–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-85-88

Cervical vertebrae affection in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (description of a clinical case)

Cheremushkina E.V.¹, Eliseev M.S.², Zhelyabina O.V.²

¹Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is characterized by polymorphism of clinical manifestations: from asymptomatic course to severe chronic arthropathy with destruction of bone structures. It is believed that calcium pyrophosphate crystals are more often found in the knee and so-called root joints (hip and shoulder), as well as in the triangular fibro-cartilaginous complex. However, CPPD can also affect the axial skeleton. A pathological process localized in the spine is more common in older people and is rare at a young age. The article presents a case of chondrocalcinosis of the cervical spine in a 62-year-old female patient who did not have risk factors.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; chondrocalcinosis.

Contact: Elena Vladimirovna Cheremushkina; buipvybho@gmail.com

For reference: Cheremushkina EV, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Cervical vertebrae affection in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (description of a clinical case). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):85–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-85-88

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание, обусловленное отложением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с развитием иммунного воспаления, сопровождающегося острым или хроническим артритом [1].

Накоплены данные о том, что БДПК наиболее распространена в пожилом и старческом возрасте [2, 3]. Так, в Италии было проведено крупное исследование (1629 случаев БДПК), в котором средний возраст больных на момент верификации хондрокальциноза (ХК) составлял 78,2 года [4].

Известно, что, помимо ассоциации с возрастом, факторами риска БДПК являются гиперпаратиреоз (ГПТ), гиперкальциемия, гипомагниемия, гипофосфатазия, гемохроматоз [5–7].

В соответствии с классификационными критериями D.J. McCarty (1961), диагноз БДПК устанавливается при наличии определенных клинических проявлений и/или выявлении кристаллов ПФК в синовиальной жидкости в сочетании с рентгенологическим феноменом ХК [8]. Клинические проявления БДПК разнообразны и часто имитируют другие ревматические заболевания. С целью оптимизации

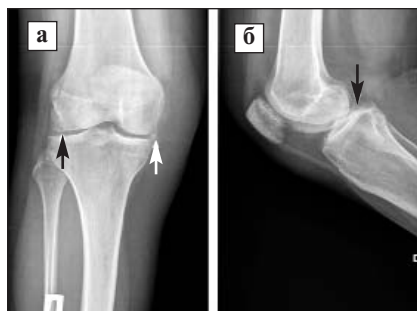


Рис. 1. Рентгенограммы (а, б) правого коленного сустава пациентки М.: в проекции суставной щели определяются включения высокой плотности линейной формы — очаги ХК (стрелки)

Fig. 1. Radiographs (a, b) of the right knee of patient M.: there are linear inclusions of high density in the joint section — foci of chondrocalcinosis (arrows)

алгоритмов дифференциальной диагностики была принята единая классификация БДПК, включающая четыре типа заболевания [9]. Ввиду трудности применения классификации в рутинной практике сведения о распространенности типов БДПК крайне ограничены. Согласно данным W. Louthrenoo и W. Sukitawut [10], обследовавших 91 пациента с БДПК, хронический артрит был выявлен лишь в 11% случаев. Кристаллы ПФК чаще обнаруживаются в коленных суставах и триангулярном фиброзно-хрящевом комплексе, но нередко поражаются и «корневые» суставы — тазобедренные (ТБС) и плечевые [11, 12]. БДПК может затрагивать и позвоночник. Его вовлечение в воспалительный процесс является редким, поэтому нечасто описывается в литературе [13, 14].

В данной статье представлен редкий клинический случай БДПК, характеризующейся ранним дебютом, развитием хронического артрита и отложением кристаллов ПФК в шейном отделе позвоночника (ШОП).

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 62 лет, относит начало болезни к возрасту 49 лет, когда возник моноартрит левого коленного сустава. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), на фоне которого артрит регрессировал в течение недели. В дальнейшем (с 2009 по 2012 г.) раз в год наблюдались повторные атаки артрита с вовлечением одного из коленных суставов. С 2013 г. артрит приобрел хроническое течение. Была проведена диагностическая пункция коленного сустава, методом поляризационной микроскопии в синовиальной жидкости обнаружены кристаллы ромбовидной формы со слабым лучепреломлением. По данным рентгенографии коленных суставов выявлены признаки кальцификации менисков (рис. 1).

На основании данных обследования был установлен диагноз БДПК. Иницирована терапия колхицином в дозе 1 мг/сут в комбинации с НПВП. Через 2 нед на фоне лечения артрит был купирован, НПВП отменены, доза колхицина была снижена до профилактической (0,5 г/сут). Вплоть до 2015 г. артрит не рецидивировал, пациентка принимала колхицин 0,5 г/сут.

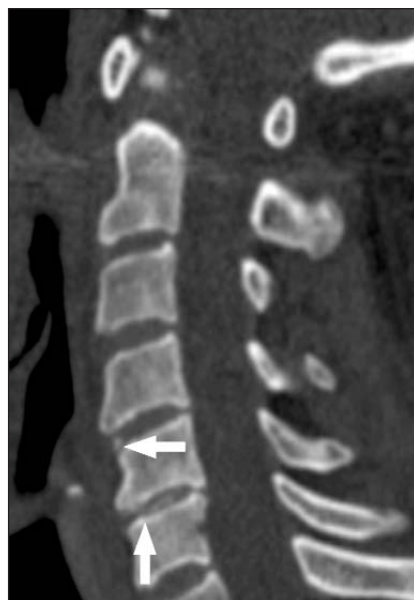


Рис. 2. КТ ШОП: ХК межпозвоночных дисков C4-v5, C5-v6 (стрелки)

Fig. 2. Cervical CT: chondrocalcinosis of the intervertebral discs C4-v5, C5-v6 (arrow)

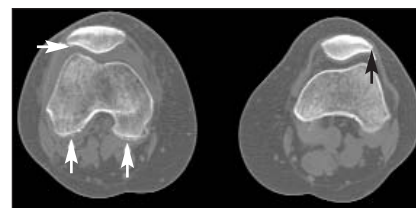


Рис. 3. КТ коленных суставов: визуализируются очаги ХК коленных, пателлофemorальных суставов (стрелки)
Fig. 3. Knee CT: foci of chondrocalcinosis of the knee and patellofemorol joints are visualized (arrows)

В 2015 г. — обострение артрита коленных суставов, присоединился двусторонний коксит. С учетом неэффективности предшествующей противовоспалительной терапии доза колхицина была увеличена до 1 г/сут. Больная принимала колхицин до 2017 г, затем самостоятельно отменила его, так как боль в суставах не беспокоила. Летом 2020 г. на фоне обострения артрита коленных суставов и боли в ТБС, впервые возникли выраженная боль в ШОП и ограничение его подвижности. Хотя ранее был установлен диагноз БДПК, среди причин боли в ШОП данный диагноз не обсуждался. Пациентка наблюдалась по поводу остеохондроза ШОП, миофасциального синдрома, грыжи и протрузии межпозвоночных дисков. Длительный прием НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут) не дал эффекта, указанные жалобы сохранялись. В феврале 2021 г. больная была госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

При осмотре выявлялись резкая болезненность и припухлость при пальпации коленных суставов, ограничение сгибания в них ввиду выраженной боли (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, ВАШ — 80 мм).

Отмечены болезненность и ограничение ротации в ШОП (вправо — до 75°, влево — до 70°) и ТБС. В анализах крови: уровень СРБ — 5,4 мг/л, СОЭ (по Вестергрену) — 26 мм/ч, значения паратгормона, кальция, калия, магния в пределах нормы. На рентгенограмме коленных суставов в проекции суставной щели определялись включения высокой плотности линейной формы — ХК. УЗИ ТБС выявило наличие двустороннего пролиферативного коксита, а также признаки кальцификации хрящевых губ с двух сторон. При компьютерной томографии (КТ) определялись признаки ХК межпозвоночных дисков (рис. 2) и коленных суставов (рис. 3).

Обсуждение. В последнее время интерес к БДПК возрождается, поскольку наряду с высокой распространенностью заболевания снижается возраст его выявления. Это может быть связано с внедрением таких методов диагностики, как сонография и микроскопия [15].

Значительная часть опубликованных работ посвящена анализу случаев нетипичного течения заболевания в силу вариативности его клинических проявлений. L. Ryan и D. McCarty [16] выделили пять фенотипов БДПК: асимптоматический (лантонический); остеоартритический (псевдоостеоартрит); острый артрит (псевдоподагра); хронический артрит (псевдоревматоидный артрит); деструктивный арт-

рит (псевдонейропатический артрит), а также другие редкие фенотипы, под которыми подразумевались формы заболевания, в том числе сопровождающиеся поражением позвоночника с развитием костного анкилоза, менингеального раздражения или радикулопатии и отложением тофусоподобных масс кристаллов ПФК. Очевидно, предложенная классификация не была доработана, так как включала большое число «псевдосиндромов», не раскрывающих истинную природу патологических процессов, вовлеченных в заболевание, и лишь отражала маскирование БДПК под другие ревматические заболевания. Кроме того, эволюция одного фенотипа в другой и наложение симптомов, которые встречаются чаще, чем описанные D. McCarty изолированные симптомокомплексы, обусловили необходимость разработки новой классификации [17]. В 2011 г. рабочая группа EULAR выделила четыре фенотипа отложения кристаллов ПФК, исключив термины «деструктивный артрит» и «другие редкие фенотипы», вместе с которыми также была удалена приставка «псевдо-» как вводящая в заблуждение [9]. Данная классификация позволила более точно дифференцировать фенотипы БДПК, в то же время исключение так называемых других редких фенотипов не позволяет в полной мере охарактеризовать случаи нетипичного течения заболевания, что является одним из обсуждаемых ее недостатков [18].

Известно, что наиболее частая локализация ХК — коленные суставы. Однако БДПК может поражать и позвоночник, что было описано L. Ryan и D. McCarty [16] как «отложение кристаллов ПФК в позвоночнике с последующим развитием анкилоза». Данные о вовлеченности позвоночника при БДПК весьма скудны: до последнего времени встречались лишь единичные описания клинических случаев, хотя, если исходить из результатов единственного на сегодня небольшого исследования, его поражение встречается не так уж редко при этом заболевании [18]. Ретроспективный анализ 5-летнего наблюдения пациентов с БДПК, поступивших в ревматологическое отделение больницы Lariboisiere (Париж), выявил ХК позвоночника в 25,5% случаев, при этом у 21 (13,4%) больного имелось поражение ШОП, у 19 (12,1%) — поясничного отдела, а у 2,5% пациентов наблюдалось одновременное вовлечение нескольких отделов позвоночника. Как и в описанном нами случае, поражение ШОП часто сопровождалось острой воспалительной шейно-затылочной болью, выраженной шейной ригидностью и повышением СОЭ и уровня СРБ (у 2/3 пациентов), а у трети больных оно сочеталось с хроническим периферическим артритом. Деструкция атлантоосевых суставов обнаруживалась довольно редко (у 3 пациентов): в большинстве случаев, как и у нашей больной, изменения ограничивались наличием ХК [19].

Можно предположить существование ассоциации между определенными факторами риска и развитием ХК позвоночника, но, учитывая малочисленность данных, приходится опираться лишь на единичные описания клинических случаев и исследование A. Moshrif и соавт. [19]. Так, мы не

выявили каких-либо признаков заболеваний и состояний, которые могли бы стать причиной развития ХК у нашей пациентки. Одним из факторов клинической манифестации БДПК, связанным с поражением позвоночника, может быть травма. В работе I. Ггеса и соавт. [20] описан случай прогрессирующей боли в спине, возникшей у 80-летней женщины через год после травмы позвоночника при падении с лестницы, с последующим развитием острого дисцитита, связанного с отложениями кристаллов ПФК (диагноз БДПК был подтвержден данными биопсии). При этом иных локализаций ХК у пациентки не выявлено, сыровоточные уровни СРБ и СОЭ были в пределах нормы, а содержание парагормона, щелочной фосфатазы, магния не определяли. У нашей пациентки травм позвоночника не было, а вовлечению позвоночника предшествовали артрит коленных суставов и коксит.

Представленный нами случай сходен с наблюдением M. Salcman и соавт. [21], которые описали у молодой женщины манифестацию БДПК с поражения позвоночника, при этом ХК не был связан с другими заболеваниями. По данным A. Moshrif и соавт. [19], «идиопатическая» БДПК при поражении ШОП встречается значимо реже (в 65% случаев), чем при его отсутствии (88% случаев), а наиболее частой ассоциацией является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), который при вовлечении позвоночника обнаруживается почти в 6 раз чаще (почти у четверти больных БДПК с поражением ШОП). Другие факторы, predisposing к развитию БДПК при наличии или отсутствии поражения ШОП (гипомагниемия, гемохроматоз), встречались одинаково редко.

Интересно, что по данным A. Moshrif и соавт. [19], поражение позвоночника у пациентов с БДПК ассоциировалось именно с высокой вероятностью выявления ПГПТ. Более того, можно предположить, что истинная частота ПГПТ у таких пациентов намного выше ожидаемой. Так, описаны единичные клинические случаи и серии случаев, демонстрирующие, что ХК может быть предиктором ПГПТ или являться симптомом нормокальциемического ПГПТ [22–24]. Это определяет необходимость исследования в динамике уровней кальция и фосфора в сыворотке крови, а также паратгормона у пациентов с подозрением на БДПК или подтвержденным диагнозом БДПК. Хотя у нашей пациентки не было ни явных, ни косвенных признаков ПГПТ, мы считаем, что настороженность в отношении возможности его развития должна сохраняться.

Закключение. Таким образом, при кажущейся редкости поражения ШОП при БДПК, описанный нами клинический случай не стоит рассматривать исключительно как казуистический, о чем свидетельствуют данные опубликованных ранее исследований и наблюдений. Приведенный пример демонстрирует возможность поражения позвоночника в рамках БДПК, а также ее развития у пациентов с недифференцированной болью в спине.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405-9.

[Kudayeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. Features of clinical manifestations of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):405-9. (In Russ.).]

2. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003

- Jun;62(6):513-8. doi: 10.1136/ard.62.6.513.
3. Stensby JD, Lawrence DA, Patrie JT, Gaskin CM. Prevalence of asymptomatic chondrocalcinosis in the pelvis. *Skeletal Radiol.* 2016 Jul;45(7):949-54. doi: 10.1007/s00256-016-2376-9.
4. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Nov-Dec; 27(6):981-4.
5. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn.* 1991 Oct;38(5):457-64. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457.
6. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Dec;22(3):188-202. doi: 10.1016/0049-0172(92)90019-a.
7. Huaux JP, Geubel A, Koch MC, et al. The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin Rheumatol.* 1986 Sep;5(3):317-24. doi: 10.1007/BF02054248.
8. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis.* 1961;(12):263-4.
9. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7.
10. Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai.* 1999 Jun;82(6):569-76.
11. Yamamura M. Acute CPP Crystal Arthritis Causing Carpal Tunnel Syndrome. *Intern Med.* 2018 Oct 1;57(19):2767-8. doi: 10.2169/internalmedicine.0791-18.
12. Zamora EA, Naik R. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. 2020 Jun 29. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
13. Feydy A, Liote F, Carlier R, et al. Cervical spine and crystal-associated diseases: imaging findings. *Eur Radiol.* 2006 Feb;16(2):459-68. doi: 10.1007/s00330-005-2776-z.
14. Turaga S, Thomas M, Savy L, Schreiber BE. Pseudogout or pseudolymphoma? Calcium pyrophosphate deposition disease of the cervical spine: a rare presentation and literature review. *BMJ Case Rep.* 2019 Dec 2;12(12):e231508. doi: 10.1136/bcr-2019-231508.
15. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):651-6. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2019;57(6):651-6. (In Russ.)].
16. Ryan L, McCarty D. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. In: McCarty D, editor. Arthritis and allied conditions. 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985. P. 1515-46.
17. Барскова ВГ, Ильина АЕ, Семенова ЛА и др. Пирофосфатная артропатия ревматологический синдром «Айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. Современная ревматология. 2010; 4(2):5-11. [Barskova VG, Il'ina AE, Semenova LA, et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: time to reassess its importance in joint diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;4(2):5-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-595
18. Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):32-8. Epub 2016 Jul 22.
19. Moshirif A, Laredo JD, Bassiouni H, et al. Spinal involvement with calcium pyrophosphate deposition disease in an academic rheumatology center: A series of 37 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jun;48(6):1113-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.009.
20. Greca I, Ben Gabr J, Perl A, et al. Trauma Induced Calcium Pyrophosphate Deposition Disease of the Lumbar Spine. *Case Rep Rheumatol.* 2020 Feb 10;2020:3218350. doi: 10.1155/2020/3218350.
21. Salcman M, Khan A, Symonds DA. Calcium pyrophosphate arthropathy of the spine: case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 1994 May;34(5):915-8; discussion 918. doi: 10.1227/00006123-199405000-00022.
22. Melvin K.E. Articular chondrocalcinosis, hyperparathyroidism and pseudogout: hypomagnesaemic crisis. *Proc R Soc Med.* 1966; 59(7):595-6
23. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ. Хондрокальциноз как ранний признак первичного гиперпаратиреоза. Доктор.Ру. 2020;(11):52-5. [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV. Chondrocalcinosis: An Early Sign of Primary Hyperparathyroidism. *Doctor.Ru.* 2020;(11):52-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2021/7.08.2021/10.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» №AAAA-A19-119021190150-6.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases».

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

Черёмушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

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

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

Опыт применения гуселькумаба в лечении больных псориатическим артритом в реальной клинической практике

Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.

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

В статье представлен анализ данных литературы об эффективности и безопасности применения нового генно-инженерного биологического препарата ингибитора интерлейкина 23 — гуселькумаба (ГУС) — в лечении пациентов с псориатическим артритом (ПсА). Описаны два собственных клинических наблюдения, в которых проводилась терапия ГУС. Продemonстрировано, что при ПсА умеренной активности и тяжелом и среднетяжелом псориазе с поражением ногтей применение ГУС в дозе 100 мг на неделях 0 и 4, а затем каждые 8 нед позволяет достичь ремиссии периферического артрита, энтезита и псориаза к 20-й неделе лечения как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. При повторном назначении ГУС (re-treat) после длительного перерыва (10 мес) быстро и полностью восстанавливается его эффективность. Подтверждена безопасность ГУС у пациентов с коморбидной патологией, в частности с синдромом Жильбера, гиперурикемией, метаболическими нарушениями (абдоминальным ожирением).

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; гуселькумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Опыт применения гуселькумаба в лечении больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021;15(5):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-89-95

Experience of guselkumab usage in the treatment of patients with psoriatic arthritis in real clinical practice

Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

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

The article presents an analysis of literature on the efficacy and safety of a new biologic disease modifying antirheumatic drug usage, the interleukin 23 inhibitor — guselkumab (GUS) — in the treatment of patients with psoriatic arthritis (PsA). Two own clinical observations of GUS therapy are described. It has been demonstrated that in PsA of moderate activity and in severe to moderate psoriasis with nail damage, the use of GUS (100 mg at weeks 0 and 4, and then every 8 weeks), allows to achieve remission of peripheral arthritis, enthesitis and psoriasis by the 20th week of treatment as in the monotherapy regimen and in combination with methotrexate. When GUS is re-prescribed (re-treat) after a long break (10 months), its effectiveness is quickly and completely restored. The safety of GUS was confirmed in patients with comorbid pathology, in particular, Gilbert's syndrome, hyperuricemia, metabolic disorders (abdominal obesity).

Key words: psoriatic arthritis; psoriasis; guselkumab; biologic disease modifying antirheumatic drugs

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotaeva TV. Experience of guselkumab usage in the treatment of patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-89-95

Псориатический артрит (ПсА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом [1]. К настоящему времени в клиническую практику для лечения ПсА внедрен ряд высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), большинство из которых являются моноклональными антителами к таким ключевым цитокинам, как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 17A, ИЛ12/23 и ИЛ23 [2]. Пре-

имущества этой группы ЛС — высокая эффективность в отношении основных клинических проявлений ПсА (артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориаз), а также хорошо контролируемая безопасность их применения. Первыми ГИБП, зарегистрированными для лечения ПсА и псориаза, были ингибиторы ФНО α (иФНО α), которые к настоящему времени являются наиболее изученным классом биологических препаратов [3]. Спектр ГИБП постоянно расширяется за счет появления новых групп ЛС, которые избирательно действуют на определенные звенья патогенеза ПсА и псориаза.

В последнее время активно изучаются и внедряются в ревматологическую и дерматовенерологическую практику ингибиторы ИЛ23 (иИЛ23). К ним относятся гуселькумаб (ГУС) и ризанкизумаб. Еще один иИЛ23 — тилдракизумаб — проходит III фазу клинических испытаний [4].

Широкий спектр разработанных на сегодняшний день ГИБП обуславливает необходимость использования персонализированного подхода к выбору ЛС, основанного на принципе: «правильный препарат, правильному пациенту в нужный момент времени» [5]. В связи с этим возрастает ценность анализа данных отдельных клинических наблюдений, в которых описано применение различных ЛС для лечения ПсА.

ГУС представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 λ (IgG1 λ), которое селективно блокирует ИЛ23, связываясь с его p19-субъединицей. В результате подавляется экспрессия ряда других провоспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом, в основе механизма действия этого препарата лежит снижение концентраций ИЛ17A, ИЛ17F и ИЛ22 в сыворотке крови.

В 2020 г. ГУС стал первым иИЛ23, одобренным FDA (Food and Drug Administration) для лечения активного ПсА в США. С 2021 г. ГУС зарегистрирован в Российской Федерации для лечения как псориаза средней или тяжелой степени, так и активного ПсА, у пациентов с предшествующей неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП). Эффективность этого ЛС в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ): VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, DISCOVER-1, DISCOVER-2.

Полученные к настоящему времени результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что ключевую роль в патогенезе кожных и суставных проявлений ПсА играет ось ИЛ23/ИЛ17 [6–8]. Ингибирование восходящего пути передачи сигналов ИЛ23 снижает продукцию цитокинов, для которых доказано участие в патогенезе заболевания (ФНО α и ИЛ17) [9]. Также было признано, что блокада ИЛ23 путем трансдифференцировки лимфоцитов Th17 (по-видимому, ключевых эффекторных клеток при псориазе и ПсА) в Т-регуляторные клетки или блокада популяции клеток Th12 прерывает пути дифференцировки Th17, активация которых способствует развитию и поддержанию хронического воспаления, лежащего в основе иммунопатогенеза и клинических проявлений рассматриваемой группы заболеваний [6, 10].

Механизм действия ГУС отличается от механизма действия устекинумаба, который ингибирует ИЛ23, воздействуя на субъединицу p40, общую для ИЛ23 и ИЛ12. Учитывая, что защитная роль ИЛ12 заключается в ограничении рекрутирования ИЛ17-продуцирующих $\lambda\delta$ Т-клеток в процесс воспаления кожи при псориазе, селективное таргетное влияние на ИЛ23 посредством связывания его субъединицы p19 представляет собой новый механизм, лежащий в основе эффективного лечения разнообразных проявлений ПсА [11].

Важно также отметить клиническую рациональность использования ГИБП с различными механизмами действия в лечении ПсА и псориаза, поскольку к настоящему времени установлено развитие вторичной неэффективности при длительном применении ряда ЛС этой группы. Кроме того, актуальным является дальнейшее улучшение профиля безо-

пасности терапии, поскольку при использовании ГИБП повышается риск развития серьезных инфекций, например возникновения/реактивации латентного туберкулеза, появления «парадоксального» псориаза (свойственно в большей степени иФНО α), грибковых поражений или обострения/возникновения de novo воспалительного заболевания кишечника (отмечено в редких случаях, по данным РКИ, при использовании иИЛ17A) [12–16].

В РКИ II фазы ГУС в дозе 100 мг продемонстрировал высокую эффективность в отношении всех конечных точек: артрит, энтезит, дактилит, псориаз и качество жизни пациентов. У больных, получавших ГУС, одновременно с клиническим улучшением наблюдалось снижение сывороточных концентраций ИЛ17A, ИЛ17F и СРБ. При этом уже через неделю после начала лечения значимых различий в уровнях ИЛ17A и ИЛ17F в сыворотке крови пациентов группы ГУС и здоровых лиц контрольной группы не обнаруживалось [17].

A. Deodhar и соавт. [18] недавно опубликовали результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ III фазы (DISCOVER-1), которое было проведено в 86 центрах 13 стран Азии, Австралии, Европы и Северной Америки. В исследование вошли больные активным ПсА с неадекватным ответом на стандартное лечение или его непереносимостью, включая применение апремиласта в течение не менее 4 мес, сБПВП не менее 3 мес или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не менее 4 нед. Около 30% участников могли ранее получать один или два иФНО α . Всего было рандомизировано 624 пациента, из которых 381 был случайным образом распределен в три группы: больные 1-й (n=128) и 2-й (n=127) групп исходно получали ГУС по 100 мг каждые 4 или 8 нед соответственно, а 3-й группы (n=126) — плацебо (ПЛ). На 24-й неделе продолжали участие в исследовании 362 пациента. Критерии ACR20 на 24-й неделе были достигнуты у значительного количества пациентов 1-й и 2-й групп: у 59% (у 76 из 128) и 52% (у 66 из 127) соответственно, тогда как в группе ПЛ — только у 22% (у 28 из 126; $p<0,0001$ для обоих сравнений). Серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) до 24-й недели терапии у пациентов 1-й группы не наблюдалось, во 2-й группе они возникли у 4 (3%) больных, а в группе ПЛ — у 5 (4%). При этом в группе ПЛ до 24-й недели был зарегистрирован 1 летальный исход, связанный с сердечной недостаточностью, и 2 случая развития серьезных инфекций. Летальных исходов и тяжелых инфекций в группах активного лечения не было.

Целью исследования фазы III DISCOVER-2 была оценка эффективности ГУС в двух режимах дозирования у больных ПсА, ранее не леченных ГИБП. Был рандомизирован 741 пациент с активным ПсА (более 5 воспаленных суставов) [19]. К 24-й неделе 64% больных, получавших ГУС, независимо от режима его введения, достигли ответа по ACR20, в группе ПЛ таких пациентов было практически в 2 раза меньше — 33%. Оценка данных на 24-й неделе исследования показала, что применение ГУС позволило значительно улучшить качество жизни пациентов с ПсА. Примечательно, что к этому сроку четверть больных, находившихся на лечении ГУС (против 11% в группе ПЛ), достигла минимальной активности заболевания: у них уменьшилась выраженность боли в суставах и улучшилось физическое функционирование. Кроме того, по совокупным данным, полу-

ченным при дополнительном статистическом анализе, не обнаружено различий в эффективности ГУС при его введении по 100 мг каждые 4 нед или каждые 8 нед.

Исследование DISCOVER-2 выявило не только снижение активности суставных проявлений ПсА на фоне терапии ГУС, но и замедление прогрессирования структурных повреждений суставов при его введении в дозе 100 мг каждые 4 нед [19].

Результаты субанализа данных, представленных выше РКИ, продемонстрировали способность ГУС снижать активность аксиальных проявлений ПсА, включая сакроилиит, диагностированный с помощью методов визуализации. Однако это требует подтверждения в более крупных исследованиях.

В РКИ III фазы COSMOS оценивались эффективность и безопасность ГУС у больных ПсА с неадекватным ответом на применение одного или двух иФНОα [20]. Было показано, что использование ГУС в дозе 100 мг каждые 8 нед в течение 24 нед приводило к более высокой частоте ответа на терапию ($p < 0,001$) по критерию ACR20 (44,4%) по сравнению с ПЛ (19,8%). Различий в показателях безопасности не отмечено, частота НЛР была сходной у пациентов, получавших ГУС и ПЛ.

Эффективность ГУС в отношении снижения тяжести и распространенности псориаза и его безопасность продемонстрированы в РКИ VOYAGE 1/VOYAGE 2, в том числе при длительном применении препарата (3 года и более). Частота серьезных НЛР, развившихся к 156-й неделе терапии, в пересчете на 100 пациенто-лет составила 5,68; серьезных инфекций — 1,15, немеланомного рака кожи — 0,28, других онкологических заболеваний — 0,47, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний — 0,28 [21]. Показана возможность восстановления эффективности ГУС после временной отмены и возобновления терапии [22].

Таким образом, представленные результаты РКИ демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность терапии ГУС у пациентов с различными клиническими проявлениями ПсА.

Недавно были обобщены результаты эффективности ГУС на 52-й неделе наблюдения. Доля пациентов, достигших к этому сроку ответа по ACR20, составила 71% (173 из 245) и 75% (185 из 248) для больных, рандомизированных в группы терапии ГУС 100 мг каждые 4 и 8 нед соответственно. Высокая эффективность лечения проявлялась в том числе полным разрешением дактилита, которое было отмечено более чем в 70% случаев, и энтезита — в 54%. На 52-й неделе, как и на 24-й неделе терапии, обнаружены замедление рентгенологического прогрессирования в суставах, а также улучшение индексов качества жизни (SF-36, HAQ-DI) [23].



Рис. 1. Пациент Г. до начала терапии ГУС: а, б — распространенный тяжелый бляшечный псориаз (BSA — 40%, PASI — 36 баллов); в — артрит левого голеностопного сустава и I ПлФС слева. Краевой онихолизис I пальцев стоп

Fig. 1. Patient G. before the start of GUS therapy: a, b — widespread severe plaque psoriasis (BSA — 40%, PASI — 36 points); c — arthritis of the left ankle joint and the 1st left metatarsophalangeal joint. Marginal onycholysis of great toes.

До настоящего времени не проводилось РКИ с прямым сравнением клинической эффективности ГУС и других ГИБП. Тем не менее данные недавно выполненного метаанализа показывают, что ГУС превосходит другие ГИБП (иИЛ17А, иФНОα) по критерию PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) 75/90 и оказывает сходное с ними влияние на суставные проявления заболевания и ответ по PASI100 [24].

Представляем клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность и безопасность ГУС в реальной клинической практике.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Г., 33 лет, обратился в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоной» (НИИР им. В.А. Насоновой) в ноябре 2020 г. Псориаз бляшечный и волосистой части головы отмечает с 17-летнего возраста. Наблюдался у дерматолога, получал топическую терапию (белосалик) и ПУВА-терапию с недостаточным эффектом. С января 2018 г. — эпизоды боли воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника. С весны 2018 г. — боль и припухлость I плюснефаланговых суставов (ПлФС) стоп, обострение псориаза. В декабре 2019 г. по поводу распространенного активного псориаза дерматологом был назначен метотрексат (МТ) в подкожной (п/к) форме (Методжект) по 7,5 мг 1 раз в неделю. После трех введений отмечалось 5-кратное повышение активности печеночных трансаминаз, а также уровня билирубина. В связи с этим

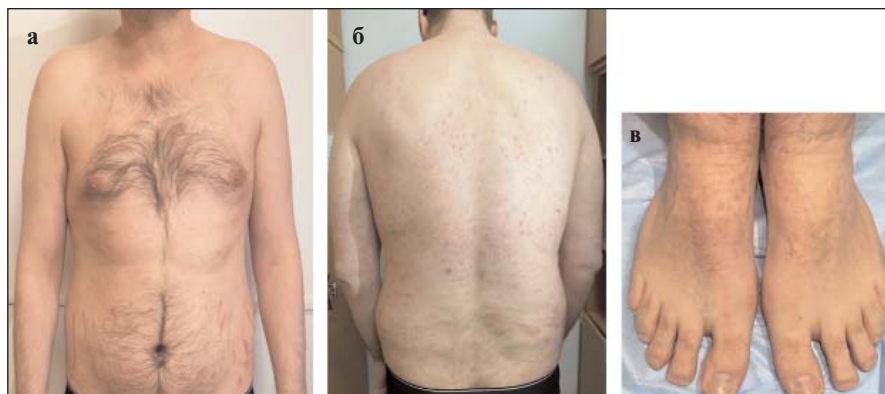


Рис. 2. Пациент Г. через 12 нед терапии ГУС: а, б — уменьшение площади и тяжести псориаза (BSA — 3%, PASI — 1,4 балла), в — отсутствие артритов и энтезита стоп
Fig. 2. Patient D. after 12 weeks of GUS therapy: a, b — decrease in the area and severity of psoriasis (BSA — 3%, PASI — 1.4 points), c — absence of arthritis and enthesitis of the feet

MT был отменен. С июля 2020 г. — боль и припухлость правого голеностопного сустава и ахиллова сухожилия справа на фоне приема ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта (Отесла) 60 мг/сут, лечение которым было начато в апреле 2020 г. и отменено в октябре того же года в связи с неэффективностью. Принимал нимесулид по 200 мг/сут с непродолжительным эффектом.

В июне 2020 г. в связи с повышением уровня мочевого кислоты (МК) в сыворотке крови до 542 мкмоль/л к терапии был

добавлен аллопуринол по 100 мг/сут, в ноябре 2020 г. его доза была повышена до 200 мг/сут. Наблюдалось снижение уровня МК до 366,5 мкмоль/л. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась активность псориаза, артрита и спондилита.

Сопутствующие заболевания: синдром Жильбера, гиперурикемия. Наследственность: отец пациента страдает подагрой.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост — 200 см, масса тела — 105 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 26. Распространенный бляшечный псориаз гладкой кожи и волосистой части головы (рис. 1, а, б). Площадь поражения тела BSA (Body Surface Area) — 40%, PASI — 36 баллов. Краевой

онихолизис I пальцев стоп. Артрит I левого ПлФС и левого голеностопного сустава (рис. 1, в). Число болезненных суставов (ЧБС) — 2, число припухших суставов (ЧПС) — 2, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 20 мм, оценка активности заболевания пациентом/врачом — 40/40 мм по ВАШ. Ахиллодиния справа. Боль в поясничном отделе позвоночника воспалительного ритма.

В анализах крови: уровень СРБ — 0,2 мг/л, СОЭ — 2 мм/ч, HLA-B27 отрицательный. На рентгенограммах стоп определялись: Hallux valgus, подозрение на эрозию I межфалангового сустава (МФС) левой стопы, остеофит головки I плюсневой кости слева. На рентгенограмме кистей — сужение щелей отдельных суставов. Рентгенография таза и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов: достоверных рентгенологических или МР-признаков сакроилиита не выявлено. При рентгенографии позвоночника обнаружены локальное обызвествление передней продольной связки в нижнегрудном отделе, синдесмофит.

Диагноз: псориатический спондилит с поражением поясничного отдела позвоночника, HLA-B27-отрицательный, олигоартрит, стадия II, ахиллодиния справа, активность умеренная BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 3, DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) — 10, функциональная недостаточность (ФН) — 1. Псориаз распространенный бляшечный, тяжелого течения (BSA — 40%, PASI — 36 баллов), M07.2. Гиперурикемия вторичная. Синдром Жильбера.

Учитывая сохраняющуюся активность ПсА, вовлечение аксиального скелета, тяжелый псориаз, непереносимость MT и неэффективность апремиласта и НПВП, сопутствующие заболевания, назначена генно-инженерная биологическая терапия и ИЛ23 — ГУС (Тремфя). Первая инъекция ГУС 100 мг п/к была выполнена 21.12.2020 г. в условиях дневного стационара НИИР им. В.А. Насоновой. Введение препарата перенесено удовлетворительно, нежелательных реакций (НР) не было. Через 4 нед перед вторым введением ГУС отметил исчезновение боли в суставах, кроме I ПлФС левой стопы, отсутствие утренней скованности и воспалительной боли в спине (ВБС) к 10-му дню после 1-й инъекции прекратил прием нимесулида. DAPSA — 3,64, BASDAI — 2,4. Площадь псориаза осталась прежней, однако степень выраженности гиперемии, шелушения и индурации кожи уменьшилась, PASI — 21,8 балла. СОЭ —



Рис. 3. Пациент Г. через 20 нед терапии ГУС: а, б — ремиссия псориаза (BSA — 0,5%) и ПсА (DAPSA — 0,33)
Fig. 3. Patient G. after 20 weeks of GUS therapy: a, b — remission of psoriasis (BSA — 0.5%) and PsA (DAPSA — 0.33)



Рис. 4. Пациент К. до начала лечения ГУС (а, б)

Fig. 4. Patient K. before GUS treatment (a, b)



Рис. 5. Больной К. после 2-й инъекции ГУС, 12-я неделя (а, б)

Fig. 5. Patient K. after the 2nd injection of GUS, 12th week (a, b)



Рис. 6. Больной К. после 3-й инъекции ГУС, 20-я неделя (а, б)

Fig. 6. Patient K. after the 3rd injection of GUS, week 20 (a, b)

2 мм/ч, уровень СРБ — 1,44 мг/л, МК — 382 мкмоль/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 37,9 ед/л. На фоне нарушения диеты уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 86 ед/л, общего билирубина — 41,4 мкмоль/л, прямого — 8,7 мкмоль/л. Терапия ГУС была продолжена с промежутками между введениями препарата в 8 нед. Через 12 нед (перед 3-й инъекцией): BSA — 3%, PASI — 1,4 балла, артритов и энтезитов нет (рис. 2, а–в). СОЭ — 2 мм/ч, уровень СРБ — 1,02 мг/л, МК — 322 мкмоль/л, АЛТ — 57,2 ед/л, АСТ — 28 ед/л, общего билирубина — 18,8 мкмоль/л, прямого — 6,1 мкмоль/л (норма <5 мкмоль/л).

Через 20 нед терапии ГУС (перед 4-м введением) констатирована ремиссия. ЧБС/ЧПС — 0, ВБС нет, DAPSA — 0,33, BASDAI — 0,8, BSA — 0,5% (сохранялось небольшое шелушение в области волосистой части головы), единичные точечные вдавления — симптом «наперстка» ногтевой пластины IV пальца правой кисти и симптом «масляного пятна» I пальцев стоп (рис. 3, а, б). В анализах крови: СОЭ — 2 мм/ч, уровень СРБ — 1,33 мг/л, МК — 383 мкмоль/л, небольшое повышение содержания АЛТ — 69,3 ед/л, общего билирубина — 42,6 мкмоль/л и прямого — 10,7 мкмоль/л.

К 28-й неделе наблюдения сохранялась ремиссия всех клинических проявлений ПСА, отмечалось незначительное повышение уровня общего билирубина до 28 мкмоль/л и прямого до 8,1 мкмоль/л, показатели АЛТ вернулись к норме.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 34 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2013 г. Страдает псориазом с однолетнего возраста. Дерматологом был установлен диагноз: псориаз вульгарный, распространенная форма, прогрессирующая стадия (BSA — 19%, PASI — 19,7 балла). Псориаз ногтей. Угри, узловатая форма. Получал МТ 20, 15 мг/нед внутримышечно (в/м) в течение 8 мес, фолиевую кислоту, наружно — флуци-

нар, дермовейт, однако отмечался неполный регресс высыпаний. В 2014 г. доза МТ была увеличена до 25 мг/нед в/м. В связи с ухудшением течения псориаза с 1.10.2014 г. пациент прервал лечение. Терапия ретинола пальмитатом (с 27.12.2013 г. по 21.02.2014 г.) эффекта не дала. Отмечал боль в суставах, принимал эторикоксиб (Аркоксия) 60 мг/сут в течение месяца с недостаточным эффектом.

УЗИ энтезисов (29.11.2013 г.): в области коленных суставов — признаки энтезопатии медиальной связки слева, инфрапателлярного бурсита справа. При исследовании правой стопы определялись наличие жидкости в полости голеностопного сустава, предплюсневых суставов, а также синовит таранно-ладьевидного сустава, бурсит преахилловой сумки; в левой стопе — признаки тендовагинита сгибателей, незначительное количество жидкости повышенной эхоплотности в преахилловой сумке. УЗИ кистей обнаружило формирующиеся остеофиты в запястно-пястном суставе I пальцев обеих кистей, синовит лучезапястных суставов, II–V пястно-фаланговых, II–IV проксимальных МФС правой кисти, III–IV пястно-фаланговых и II–V проксимальных МФС левой кисти, признаки тендовагинита сухожилий сгибателей обеих кистей.

В апреле 2015 г. обращался к ревматологу с жалобами на боль в суставах, утреннюю скованность, хотя на момент обследования артритов не выявлено. Был установлен диагноз: ПСА, артралгии, энтезопатии. Продолжал прием эторикоксиба 60 мг/сут. Поскольку пациент страдал распространенным бляшечным псориазом (BSA — 19%, PASI — 31,8 балла), он был включен в международное клиническое исследование эффективности и безопасности лечения пациентов с псориазом бляшечного типа средней и тяжелой степени препаратами ГУС. Инъекции ГУС проводили согласно схеме терапии с 28.04.2015 г. по 26.02.2020 г., наблюдался хороший эффект, значительно уменьшилась тяжесть псориаза (PASI на момент последнего визита — 1,8 балла).

С октября 2020 г. — обострение псориаза ($BSA = 70\%$), появление артрита правого голеностопного сустава, боли и незначительной припухлости некоторых суставов кистей. С 16.11.2020 г. после консультации ревматолога возобновлен прием МТ в дозе 15 мг/нед п/к, назначен мелоксикам 15 мг/сут, проведено внутрисуставное и периартикулярное введение дипроспана в правый голеностопный сустав.

С 25.12.2020 г. больному было вновь назначена терапия ГУС. До начала лечения суждение о диагнозе было следующим: псориатический артрит, олигоартрит, активность умеренная ($DAPSA = 18,1$), энтезит (латеральный надмыщелок в области правого локтевого сустава). Функциональный класс 0. Распространенный бляшечный псориаз ($BSA = 42\%$, $PASI = 15,5$ балла). Псориаз ногтей.

Согласно данным обследования, перед 1-й инъекцией ГУС (визит 1/нед 0), длительность псориаза составляла 33 года, длительность артрита — 5 лет (дебют с артралгий и энтезопатии), рост больного — 168 см, масса тела — 92 кг, ИМТ — 32,6 кг/м², окружность талии — 101 см. ЧБС — 5, ЧПС — 0. СОЭ — 5 мм/ч, уровень СРБ — 1,2 мг/л, LEI (Leeds Enthesitis Index) — 1, DAPSA — 18,1, тяжелая форма псориаза: $BSA = 42\%$, $PASI = 15,5$ балла (рис 4, а, б).

Инъекции препарата проведены на неделях 0, 4, 12 и 20. Пациент продолжал принимать МТ 15 мг/нед п/к и мелоксикам 15 мг/сут. Уже после 2-й инъекций ГУС, на 12-й неделе, на-

блюдался положительный эффект: ЧБС — 1, ЧПС — 0, СОЭ — 12 мм/ч, уровень СРБ — 1,0 мг/л, LEI — 0, DAPSA — 5,1, псориаз в стадии регресса, на коже — зоны гиперпигментации, $BSA = 0,1\%$ (рис. 5, а, б).

Перед 4-й инъекцией ГУС, на 20-й неделе терапии, сохранялась положительная динамика: ЧБС — 0, ЧПС — 0, СОЭ — 30 мм/ч, уровень СРБ — 1,0 мг/л, LEI — 0, DAPSA — 1,1, единичные мелкие псориатические бляшки ($BSA = 0,1\%$), гиперпигментация кожи на месте псориатических бляшек (рис. 6, а, б).

После 4-й инъекции препарата достигнутый успех лечения сохраняется в течение 8 нед. НР не наблюдалось.

Заключение. Представленные клинические случаи показывают, что при ПсА умеренной активности и тяжелом и среднетяжелом псориазе с поражением ногтей применение ГУС в дозе 100 мг по стандартной схеме позволяет достичь ремиссии периферического артрита, энтезита и псориаза к 20-й неделе лечения как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ. При повторном назначении ГУС (re-treat) после длительного перерыва (10 мес) быстро и полностью восстанавливается его эффективность. Подтверждена безопасность ГУС у пациентов с коморбидной патологией, в частности синдромом Жильбера, гиперурикемией, метаболическими нарушениями (абдоминальным ожирением).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- Brahe CH, Ornbjerg LM, Jacobsson L, et al. Retention and response rates in 14 261 PsA patients starting TNF inhibitor treatment—results from 12 countries in EUROSPA. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1;59(7):1640-50. doi: 10.1093/rheumatology/kez427.
- Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep;80(9):1147-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219014. Epub 2021 May 13.
- Noviani M, Feletar M, Nash P, Leung Y. Choosing the right treatment for patients with psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 13;12:1759720X20962623. doi: 10.1177/1759720X20962623. eCollection 2020.
- Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. Apr-May 2014;13(4-5):496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050. Epub 2014 Jan 11.
- Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017 Oct;31(10):1616-26. doi: 10.1111/jdv.14433. Epub 2017 Aug 29.
- McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356. Epub 2019 Jul 5.
- Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol*. 2018 Aug 2;9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. eCollection 2018.
- Raychaudhuri S, Raychaudhuri S. Regulatory role of IL-23 and its receptor system in spondyloarthritis and its therapeutic relevance in anti-IL-17 failure patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10):1014.
- Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, et al. IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat Commun*. 2016 Nov 28;7:13466. doi: 10.1038/ncomms13466.
- Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
- Haddad A, Gazitt I, Feldhamer I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 29;23(1):44. doi: 10.1186/s13075-021-02417-x.
- Michelsen B, Georgiadis S, Di Giuseppe D, et al. Real-world 6 and 12-month Drug Retention, Remission and Response Rates of Secukinumab in 2,017 Psoriatic Arthritis patients in 13 European Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jan 18. doi: 10.1002/acr.24560. Online ahead of print.
- Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol*. 2019 Nov 28;3:52. doi: 10.1186/s41927-019-0094-3. eCollection 2019.
- Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
- Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2213-24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8. Epub 2018 Jun 1.

18. Deodhar A, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1115-25. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13.
19. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4; 395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
20. Coates L, Gossec L, Theander E, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who demonstrated inadequate response to tumor necrosis factor inhibition: Week 24 results of a phase 3b, randomized, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):141.
21. Reich K, Griffiths ChEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4): 936-45. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.040. Epub 2019 Dec 4.
22. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*. 2019 Dec;139(12):2437-46.e1. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.016. Epub 2019 Jun 15.
23. McInnes I, Rahman P, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal antibody, through one year in biological-naïve patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):604-16. doi: 10.1002/art.41553. Epub 2021 Mar 17.
24. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5): 2109-21. doi: 10.1093/rheumatology/keab119.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2021/25.09.2021/27.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

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

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

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

Нетоз в патогенезе антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки

Нурбаева К.С.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Антифосфолипидный синдром (АФС) и системная красная волчанка (СКВ) являются аутоиммунными заболеваниями. В последние годы АФС рассматривается как аутоиммунное тромбовоспалительное заболевание. Установлено, что клинические проявления АФС могут персистировать, прогрессировать со временем или дебютировать на фоне адекватной антикоагулянтной терапии и в некоторых случаях требуют назначения иммуносупрессивных препаратов, что указывает на роль аутоиммунного воспаления в их развитии. Образование внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) является одним из связующих звеньев воспаления и тромбоза. Нетоз представляет собой процесс, при котором активированные нейтрофилы во внеклеточном пространстве формируют «сетеподобные» структуры (NETs). В данном обзоре рассмотрена роль нейтрофилов и нетоза в патогенезе АФС и СКВ.

Ключевые слова: нетоз; внеклеточные нейтрофильные ловушки; тромбовоспаление; антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; treshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Лила АМ. Нетоз в патогенезе антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки. Современная ревматология. 2021;15(5):96–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-96-102

Netosis in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus

Nurbaeva K.S.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

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

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

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

Antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE) are autoimmune diseases. In recent years, APS has been considered as an autoimmune thrombo-inflammatory disease. It has been established that clinical manifestations of APS can persist, progress over time, or debut during an adequate anticoagulant therapy and, in some cases, require administration of immunosuppressive drugs, which indicates the role of autoimmune inflammation in their development. The formation of extracellular neutrophil traps (neutrophil extracellular traps, NETs) is one of the connecting links of inflammation and thrombosis. Netosis is the process by which activated neutrophils in the extracellular space form netlike structures (NETs). This review examines the role of neutrophils and netosis in the pathogenesis of APS and SLE.

Key words: netosis; extracellular neutrophil traps; thrombus inflammation; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus.

Contact: Tatiana Magomedalieva Reshetnyak; treshetnyak@yahoo.com

For reference: Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Lila AM. Netosis in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):96–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-96-102

Антифосфолипидный синдром (АФС) — приобретенная аутоиммунная тромбофилия, характеризующаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любого калибра и локализации и/или акушерской патологией и обязательным выявлением стойко позитивных антифосфолипидных антител (аФЛ) [1]. К классическим серологическим маркерам АФС относят: антитела к кардиолипину (IgG-, IgM-аКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину 1 (IgG-, IgM-анти- β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт. Наличие в крови всех трех видов антител обозначается как тройная позитивность по аФЛ. Наиболее часто АФС сочетается с системной красной волчан-

кой (СКВ) [2]. СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерна гиперпродукция аутоантител к различным компонентам ядра собственных клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей [3]. У 30–50% больных СКВ выявляются аФЛ, при этом только у трети из них развиваются тромбозы в рамках вторичного АФС [4, 5]. СКВ является независимым фактором риска развития тромбозов, а частота тромботических осложнений при данном заболевании, даже в отсутствие аФЛ, выше, чем в среднем в популяции, и может составлять до 40%, что указывает на роль других механиз-

мов в развитии окклюзии сосудов при СКВ [6, 7]. Важно отметить, что тромбозы считаются одной из ведущих причин смерти больных СКВ [8].

Механизм развития СКВ и АФС сложен и до конца не изучен, но частое сочетание этих заболеваний позволяет предположить наличие у них общих патогенетических звеньев [9]. В 2013 г. В. Engelmann и S. Massberg [10] ввели термин «иммунотромбоз» для обозначения сложного патологического процесса, который возникает в результате взаимодействия иммунного ответа и системы гемостаза. В настоящее время активно изучаются медиаторы иммунотромбоза (или тромбовоспаления) и подходы к терапии данного состояния. Особенно актуальным это стало во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), так как тромботические осложнения являются ее характерной особенностью и одной из основных причин летальных исходов [11]. АФС и СКВ можно отнести к классическим моделям, которые можно использовать для изучения хронической тромбовоспалительной патологии [11].

В последние годы АФС рассматривается не только как коагулопатия, но и как системное аутоиммунное воспалительное заболевание [12]. Помимо тромботических проявлений выделяют некритериальные признаки АФС, связанные с аФЛ, в том числе встречающиеся у больных СКВ без аФЛ [13, 14]. Данные проявления могут персистировать, прогрессировать со временем или дебютировать на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, что в некоторых случаях требует назначения иммуносупрессивной терапии и указывает на роль аутоиммунного воспаления в их развитии [15].

Принимая во внимание социальное бремя тромбозов, вызванных АФС и СКВ, частое отсутствие адекватных результатов лечения и вследствие этого высокую частоту рецидивов тромбозов (несмотря на применение антикоагулянтов), а также тяжелые нетромботические проявления АФС и СКВ, актуальным является изучение механизмов развития этих заболеваний и поиск мишеней для лекарственной терапии. В обзоре рассмотрена роль нейтрофилов и процесса нетоза в патогенезе АФС и СКВ.

Ключевую роль в патогенезе СКВ отводят потере толерантности к собственным антигенам и нарушению активации Т- и В-лимфоцитов с последующей неконтролируемой гиперпродукцией аутоантител к компонентам ядра собственных клеток с отложением иммунных комплексов в различных тканях и развитием их функциональной недостаточности [3]. Среди клинических проявлений АФС главное место занимают тромбозы, связанные с наличием аФЛ. Эти антитела способны воздействовать на большинство процессов регуляции гемостаза, что в итоге приводит к гиперкоагуляции и дисфункции эндотелия. Однако для развития тромбозов недостаточно синтеза только аФЛ. Это послужило основанием для формулирования гипотезы двойного удара (two-hit hypothesis), согласно которой аФЛ (первый удар) создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируют дополнительные факторы (второй удар), усиливающие активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ. Хорошо известна роль тромбоцитов, моноцитов и эндотелиальных клеток в патогенезе АФС [13, 15].

В последние годы накапливается все больше данных об участии нейтрофилов в развитии клинического симпто-

комплекса АФС и СКВ. Нейтрофилы — самая многочисленная субпопуляция лейкоцитов, которая играет главную роль на первых этапах развития воспаления в ответ на повреждение тканей. Долгое время нейтрофилы считали гомогенной популяцией, но в последние годы их начали классифицировать в зависимости от плотности, экспрессии поверхностных маркеров и стадии созревания [16]. Важным шагом в понимании функциональной активности нейтрофилов стало их деление на нейтрофилы высокой (HDNs — High density neutrophils) и низкой (LDNs — Low density neutrophils) плотности, так как уровень последних наиболее часто повышен при патологических состояниях, связанных с воспалением [17].

Сегодня известно, что защитная функция нейтрофилов осуществляется тремя основными механизмами, из которых наиболее изученными являются фагоцитоз с деградацией чужеродного материала внутри фаголизомы и выделение антимикробных пептидов во внеклеточную среду. В 2004 г. V. Brinkmann и соавт. [18] описали принципиально новый механизм антимикробной защиты — образование внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). Нетоз — процесс, при котором активированные нейтрофилы во внеклеточном пространстве формируют «сетеподобные» структуры (NETs). NETs состоят из модифицированного хроматина и белков цитоплазмы, ядра, гранул нейтрофилов, обладающих антимикробной активностью [19]. Нетоз может запускаться не только микроорганизмами, но и тромбоцитами, иммунными комплексами, белками системы комплемента, провоспалительными цитокинами, хемокинами, микрокристаллами, холестерином и др. [19].

Выделяют две модели формирования NETs. Первая модель — суицидальный нетоз, который является одной из форм запрограммированной клеточной гибели и зависит от фермента NADPH-оксидазы (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase — никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза). При воздействии внешнего стимула происходит активация NADPH-оксидазы с последующим образованием активных форм кислорода (АФК). АФК способствуют выходу сериновых протеаз из гранул в цитоплазму и ядро. В ядре они расщепляют гистоны, способствуя деконденсации хроматина. Из цитоплазмы в ядро также поступает PAD4 (peptidyl arginine deiminase 4 — пептидиларгининдеаминаза 4), которая обеспечивает цитруллинирование гистонов, что приводит к ослаблению связи гистонов с хроматином и его последующей деконденсации. Далее ядерная мембрана фрагментируется, и деконденсированный хроматин вместе с цитруллинированными гистонами выходят в цитоплазму. Впоследствии нарушается целостность плазматической мембраны, хроматин ядра и содержимое гранул нейтрофила выбрасываются во внеклеточное пространство.

Альтернативный механизм формирования NETs — витальный нетоз, при котором не происходит гибели нейтрофилов. Нейтрофил, не разрушая ядро, секретирует везикулы, содержащие деконденсированный хроматин и гистоны, в межклеточную среду, в которой формируется сеть. Независимо от способа образования, NETs — это структуры, которые способны предотвращать диссеминацию микроорганизмов и в последующем инактивировать их [20]. Кроме участия во врожденном иммунном ответе, нейтрофилы и NETs также взаимодействуют с адаптивной (приоб-

ретенной) иммунной системой. Было показано, что нейтрофилы способны выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток и регулировать активность Т-лимфоцитов. За счет синтеза BAFF (B-cell activating factor — В-клеточный активирующий фактор) и APRIL (a Proliferation-inducing ligand — лиганд, индуцирующий пролиферацию) нейтрофилы играют важную роль в созревании и выживаемости В-лимфоцитов [21], а непосредственно NETs снижают порог активации Т-лимфоцитов [22]. Т-клетки в присутствии NETs начинают пролиферировать даже при низких концентрациях антигена и отсутствии костимуляции [22].

Несомненно, важной ролью нейтрофилов и процесса нетоза является защита организма от инфекционных агентов. В то же время их избыточная или патологическая активация приводит к развитию и поддержанию аутоиммунного воспаления, злокачественных новообразований и тромбозов [23].

Установлено, что при СКВ возникает ряд структурных и функциональных нарушений нейтрофилов [24]. Для СКВ характерно повышение уровня субпопуляции LDNs. Это незрелая патологическая группа нейтрофилов, которая впервые была описана у больных СКВ и практически не выявляется у здоровых людей [25]. По сравнению с HDNs (или нейтрофилами нормальной плотности) LDNs более склонны к синтезу провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерферона (ИФН) 1-го типа и фактора некроза опухоли α [26]. Кроме того, в отличие от «нормальных» нейтрофилов, у LDNs снижена способность к фагоцитозу и усилена способность к спонтанному высвобождению NETs [27]. LDNs участвуют в создании патогенетически значимого иммуновоспалительного круга, в котором ИФН 1-го типа способствуют образованию NETs нейтрофилами, а NETs стимулируют синтез ИФН 1-го типа плазматоцитными дендритными клетками, что замыкает порочный круг воспаления [28, 29]. Система комплемента, которая играет большую роль в патогенезе СКВ и АФС, также способствует формированию NETs, а компоненты NETs активируют систему комплемента [30]. Кроме повышенной способности к формированию NETs, у пациентов с СКВ нарушены процессы их деградации, что ассоциируется с активностью заболевания и уровнями аутоантител [31, 32]. Так, в исследовании J. Leffler и соавт. [32], при СКВ в 41% случаев выявлялись нарушения элиминации NETs. Изменение деградации NETs у данной когорты больных было ассоциировано с активным волчаночным нефритом, высокими уровнями антител к двуспиральной ДНК (анти-dsДНК) и гистонам. Среди вероятных причин нарушения расщепления NETs у больных СКВ рассматриваются увеличение количества ингибитора ДНКазы 1, а также выработка антител к NETs, которые препятствуют присоединению ДНКазы 1 к сетям NETs [32]. Неспособность удалять аутоантигены, такие как ДНК, гистоны, белки гранул, присутствующие в NETs, ведет к продолжительной стимуляции иммунных клеток и образованию аутореактивных клеток, в то же время NETs поддерживают гиперкоагуляцию [33].

Первое упоминание о роли нейтрофилов в развитии тромбозов появилось в 1971 г. в работе R.G. Lerner и соавт. [34]. Однако активное изучение вклада нейтрофилов в патогенез тромботических осложнений началось гораздо позже. В 2009 г. J. Hirahashi и соавт. [35] на мышинной модели тромботического гломерулонефрита показали, что нейтрофилы

являются неотъемлемой частью развития иммуноопосредованного тромбоза. При деплеции нейтрофилов или при дефиците интегрина Mac-1 (Macrophage-1 antigen — антиген макрофага 1), необходимого для привлечения нейтрофилов, тромбоз капилляров клубочков и острая почечная недостаточность возникали значительно реже, несмотря на устойчивую выработку провоспалительных цитокинов. В 2010 г. T.A. Fuchs и соавт. [36] впервые обнаружили, что NETs представляют собой важное связующее звено между воспалением и тромбозом. Они продемонстрировали, что NETs служат «платформой» для будущего тромба, а компоненты нейтрофильной внеклеточной ловушки способствуют адгезии, активации и агрегации тромбоцитов. Позже было отмечено, что NETs активируют фактор XII с последующей индукцией внутреннего пути свертывания крови, а за счет экспрессии тканевого фактора запускают внешний путь коагуляции под действием определенных триггеров [30, 37, 38]. Было установлено, что отдельные компоненты NETs, например гистоны, способны повышать уровень тромбина за счет стимулирования его аутоактивации [39] и ингибирования анти-тромбин-индуцированной инактивации тромбина [40], тогда как сериновые протеазы NETs, в первую очередь эластаза и катепсин G, содействуют разрушению антикоагулянтного фактора TFPI (Tissue factor pathway inhibitor — ингибитор пути тканевого фактора). Помимо этого, нейтрофильная эластаза способна разрушать анти-тромбин, что в итоге приводит к гиперкоагуляции [41].

Другой механизм гиперкоагуляции, опосредованный нейтрофилами и NETs, связан с системой комплемента — важным звеном врожденного иммунитета, неконтролируемая активация которого может привести к развитию тромбозов [30]. Первые сведения о связи NETs и системы комплемента были получены на мышах с нокаутом гена, кодирующего компонент комплемента C3, в связи с чем у данной группы мышей не формировались NETs. При введении нокаутным моделям C3-содержащей сыворотки здоровых мышей у них восстанавливалась способность к нетозу [30]. Позднее в других исследованиях было показано, что белки системы комплемента индуцируют формирование NETs, а они, в свою очередь, способны активировать систему комплемента, что замыкает порочный круг воспаления и гиперкоагуляции [42, 43].

Нарушение нетоза и его связь с тромбозом были обнаружены при различных патологических состояниях: инфаркте миокарда, остром нарушении мозгового кровообращения, обширных травмах, злокачественных новообразованиях, тромботических микроангиопатиях, аутоиммунных ревматических заболеваниях, сепсисе и COVID-19 [44–46].

В последнее время накоплено достаточное количество данных, указывающих на важную роль нетоза и нейтрофилов в патогенезе АФС. Впервые участие NETs в патогенезе АФС было продемонстрировано в 2015 г. S. Yalavarthi и соавт. [47]. Было показано статистически значимое повышение уровней маркеров NETs: комплекса миелопероксидазы — ДНК (МПО — ДНК) и свободно циркулирующей ДНК в сыворотке крови больных первичным АФС без активных тромбозов на момент исследования по сравнению со здоровой контрольной группой. Отмечена положительная связь между уровнем анти- β_2 ГП-1-IgG, положительным ВА и комплексом МПО — ДНК. Было установлено, что у пациентов с тройной позитивностью по аФЛ уровень МПО — ДНК вы-

ше ($p < 0,05$), чем у пациентов с позитивностью только по аФЛ (один из классических серологических маркеров АФС). Результаты исследования показали, что нейтрофилы больных АФС более склонны к спонтанному нетозу по сравнению с контролем *in vitro*, а уровень NETs *in vitro* связан с уровнем комплекса МПО — ДНК *in vivo*. При добавлении сыворотки больных АФС к нейтрофилам группы сравнения отмечалось повышение высвобождения ими NETs. Это позволило предположить, что аФЛ способствуют индукции нетоза. Кроме того, было обнаружено, что β_2 ГП₁ экспрессируется на поверхности нейтрофилов и его связывание с анти- β_2 ГП₁ может активировать нейтрофилы и процесс нетоза. Другое интересное наблюдение заключалось в том, что для высвобождения аФЛ-опосредованных NETs требовались как образование АФК, так и участие TLR4 (Toll-like receptor 4 — мембранный белок, относящийся к группе толл-подобных рецепторов). Также установлена связь между концентрацией свободно циркулирующей ДНК (маркер NETs) и артериальными тромбозами в анамнезе ($p = 0,04$). Кроме того, было показано, что аФЛ-стимулированные NETs обладают протромбогенным потенциалом за счет увеличения образования протромбина, данный эффект блокировался введением ДНКазы I.

Исследования на мышиных моделях доказали роль IgG-аФЛ в образовании тромбов [48]. При инъекции через нижнюю полую вену (модель венозных тромбозов) мышам со сниженным кровотоком IgG-аФЛ больных АФС с тройной позитивностью размеры тромбов были значимо больше, чем у контрольных животных, которым вводили IgG здоровых доноров (оценка через 48 ч после наложения лигатуры для снижения кровотока). При исследовании самих тромбов было выявлено статически значимое повышение уровня маркера NETs — цитруллинированного гистона H₃ — у мышей с аФЛ по сравнению с показателями контрольной группы, что позволило предположить, что IgG-аФЛ стимулируют нетоз с последующим тромбообразованием. Через 6 ч после выполнения операции тромбы в системе нижней полую вены выявлялись у 100% мышей со сниженным кровотоком и с IgG-аФЛ, а в контрольной группе — у 50%. При введении ДНКазы I, которая разрушала NETs, или при деплации нейтрофилов частота тромбозов у мышей с аФЛ снижалась до уровня контрольной группы [48].

Роль комплекса анти- β_2 ГП₁/ β_2 ГП₁ в формировании NETs и их способности активировать тромбоциты была продемонстрирована в исследовании С. Zha и соавт. [49]. Авторы обнаружили, что комплекс анти- β_2 ГП₁/ β_2 ГП₁ индуцирует формирование NETs, которое зависит от активации оси: TLR4 — MyD88 (Myeloid differentiation factor 88 — фактор 88 миелоидной дифференцировки) — IRAKs (IL-1 Receptor-associated kinases — интерлейкин 1-рецептор-ассоциированная киназа) — MAPKs (Mitogen-activated protein kinases — митоген-активируемая протеинкиназа) — АФК. Нетоз нарушался при использовании ингибиторов данных молекул. Кроме того, было установлено, что анти- β_2 ГП₁/ β_2 ГП₁ индуцируют экспрессию тканевого фактора NETs. Образованные нейтрофильные внеклеточные ловушки также способствовали активации и агрегации тромбоцитов *in vitro*. На модели железа хлорид (FeCl_3)-индуцированного тромбоза сонной артерии *in vivo* введение анти- β_2 ГП₁/ β_2 ГП₁ крысам значительно ускорило окклюзию сонной артерии по сравнению с таковой в контрольной группе.

Использование ДНКазы I (вводимой за 30 мин до операции) значимо замедляло тромбообразование у крыс с анти- β_2 ГП₁/ β_2 ГП₁ [49]. По данным Y. You и соавт. [50], также было выявлено значимое повышение высвобождения NETs нейтрофилами под действием анти- β_2 ГП₁/ β_2 ГП₁ по сравнению с контролем и изолированным действием β_2 ГП₁ или анти- β_2 ГП₁ ($p < 0,001$).

Акушерская патология при АФС является результатом тромбоза сосудов плаценты на поздних сроках, а на ранних стадиях может развиваться по механизму иммуноопосредованного повреждения. Роль нейтрофилов в возникновении акушерской патологии при АФС продолжает изучаться. Y. Lu и соавт. [51] выявили в сыворотке крови у беременных с акушерским АФС без тромбозов в анамнезе более высокий уровень комплекса МПО — ДНК, МПО и нейтрофильной эластазы (маркеры NETs), чем у беременных без АФС ($p < 0,05$). У женщин с АФС был значимо повышен уровень свободной ДНК. Учитывая, что источником ДНК также может быть плацента, авторы проанализировали связь между уровнем свободной циркулирующей ДНК и комплексом МПО — ДНК и установили, что отчасти ДНК была нейтрофильной. Исследователи определили, что нейтрофилы больных АФС более склонны к спонтанному нетозу по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Было показано, что при инкубации нейтрофилов здоровых женщин с IgG-аФЛ высвобождается больше свободной ДНК, чем при инкубации с IgG контрольной группы. Также было выявлено, что аФЛ индуцируют кислородозависимую активацию нетоза и играют роль в развитии плацентарной дисфункции [51]. Представляют интерес данные, свидетельствующие о том, что аФЛ-активированные NETs снижают инвазивную способность и миграционную активность трофобласта и оказывают негативное влияние на способность клеток эндотелия пупочной вены к миграции и образованию трубок, что подтверждает роль NETs в развитии плацентарной дисфункции у пациенток с АФС.

В настоящее время доказано участие генов ИНФ 1-го типа в механизме развития СКВ и возможность их использования в качестве терапевтической мишени, данные об АФС немногочисленны. M. van der Linden и соавт. [52] установили у здоровых добровольцев статистически значимое повышение высвобождения NETs нейтрофилами при добавлении к ним плазмы пациентов с АФС, СКВ и СКВ + АФС по сравнению с плазмой контрольной группы. Уровень NETs был связан с уровнем анти-dsДНК при СКВ и с уровнем антинуклеарных антител при АФС ($p < 0,05$), но не с активностью заболеваний по шкале SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) при СКВ с/без АФС и показателями шкалы aGAPSS (adjusted Global antiphospholipid syndrome Score — скорректированная глобальная оценка АФС) при АФС. В динамике после иммуносупрессивной терапии снижение уровня анти-dsДНК коррелировало со снижением уровня NETs. У больных СКВ с гиперэкспрессией генов семейства ИНФ 1-го типа (IFN-high) высвобождение NETs было выше, чем у больных с низкой экспрессией (IFN-low) интерферон-стимулированных генов ($p < 0,01$). Также при высоком содержании ИФН обнаруживался значимо более высокий уровень циркулирующих LDNs, чем при их низком уровне ($p < 0,01$). Интересно, что эти ассоциации не наблюдались у пациентов с АФС и СКВ + АФС ($p > 0,05$). Данный факт позволил заключить, что уровни

NETs и LDNs повышены у больных АФС, независимо от интерферонового статуса и, вероятно, связаны с наличием антител к β_2 ГП1 [29].

Роль аутоантител к NETs и компонентам нейтрофилов в патогенезе СКВ и АФС недостаточно изучена, а иногда представляется противоречивой. Имеются данные, что при СКВ аутоантитела к NETs, препятствуют деградации нейтрофильных внеклеточных ловушек и способствуют поддержанию воспаления [32]. При АФС также было выявлено снижение деградации NETs по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, но не столь значительное как при СКВ. Выявление антител к NETs и нейтрофилам у пациентов с АФС чаще всего ассоциировалось с наличием антинуклеарных антител и анти-dsДНК [53].

В исследовании Y. Zuo и соавт. [54] было показано, что у больных АФС выявлялись значимо более высокие уровни IgG- и IgM-анти-NETs по сравнению с контролем. Как и в других исследованиях [31, 32], антитела к NETs ассоциировались со снижением деградации NETs, но, кроме того, было отмечено, что именно высокий уровень IgG-анти-NETs связан с уменьшением элиминации NETs. Результаты данной работы позволили сделать заключение, что существует обратная связь между уровнем IgM-анти-NETs и уровнем компонента комплемента C4, что указывает на связь нетоза и системы комплемента. Интересно, что IgG-анти-NETs чаще выявлялись у пациентов с АФС и рецидивирующими венозными тромбозами в анамнезе, тогда как IgM-анти-NETs — с артериальными тромбозами [54].

При СКВ установлена связь между уровнями LDNs и NETs [25]. При АФС однозначных данных о такой связи нет. Так, S. Yalavarthi и соавт. [47] не выявили различий между уровнями LDNs у больных АФС и здоровых лиц. Напротив, в исследовании L.L. van den Hoogen и соавт. [55] было указано на значительное увеличение концентрации LDNs у пациентов с АФС, СКВ + АФС, СКВ с аФЛ по сравнению со здоровым контролем и больными СКВ без аФЛ. При АФС с IgG-анти- β_2 ГП1 уровень LDNs был выше, чем при АФС без этих антител. В группе больных АФС разницы между уровнем LDNs и локализацией тромбоза не обнаружено.

L.M. Mauracher и соавт. [56] также отметили, что у пациентов с АФС уровень LDNs значимо выше, чем в контрольной группе, сопоставимой по возрасту и полу.

В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что в условиях, характерных для венозного и артериального кровотока, нейтрофилы пациентов с АФС обладают повышенной адгезией к эндотелиальным клеткам по сравнению с нейтрофилами группы контроля. При исследовании экспрессии молекул адгезии было установлено, что нейтрофилы пациентов с АФС экспрессируют больше CD64 (Cluster of Differentiation 64), CEACAM1 [Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)] и активированного Mac-1 на своей поверхности по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При воздействии плазмы больных АФС на нейтрофилы здоровых добровольцев на них усиливалась экспрессия поверхностных маркеров и увеличивалась адгезия к эндотелию ($p < 0,001$). Кроме того, авторами было показано, что Mac-1 необходим для аФЛ-опосредованного нетоза. При использовании моноклональных антител к активированному Mac-1 снижалась не только адгезия нейтрофилов больных АФС, но и в значительной степени нетоз [57]. При транскриптомном анализе нейтрофилов пациентов с АФС было обнаружено существенное увеличение экспрессии гена, кодирующего PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1 — гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1, ключевой молекулы адгезии нейтрофилов), по сравнению с контролем. При ингибировании PSGL-1 или при его дефиците снижались нетоз и частота венозных тромбозов у мышей *in vivo* [58].

Таким образом, открытие образования нейтрофилами NETs обнаружило их неожиданные функции при воспалительных заболеваниях и патологии системы гемостаза. Проведенные исследования продемонстрировали важную роль нейтрофилов и NETs в качестве связующего звена между воспалением и развитием тромбозов у пациентов с АФС и СКВ. Перспективными являются их дальнейшее изучение и создание лекарственных препаратов, избирательно подавляющих патологически активные нейтрофилы и избыточную выработку ими NETs.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. (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.
- Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-41. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41].
- Ünlü O, Zuilý S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016 Jun;3(2):75-84. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0085. Epub 2015 Dec 29.
- Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J*. 2015 Apr 23;13:16. doi: 10.1186/s12959-015-0043-3. eCollection 2015.
- Hinojosa-Azaola A, Romero-Diaz J, Vargas-Ruiz AG, et al. Venous and Arterial Thrombotic Events in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):576-86. doi: 10.3899/jrheum.150506
- Al-Homood IA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a review article. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:428269. doi: 10.5402/2012/428269. Epub 2012 Jul 30.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
- Wirestam L, Arve S, Linge P, Bengtsson AA. Neutrophils-Important Communicators in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Nov 22;10:2734. doi: 10.3389/fimmu.2019.02734. eCollection 2019.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as

- an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34–45. doi: 10.1038/nri3345. Epub 2012 Dec 7.
11. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):353–67. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory rheumatic diseases: at the intersection of thromboinflammation and autoimmunity problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):353–67. (In Russ.)].
 12. Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: The antiphospholipid syndrome as a «systemic disease». *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;26(1):79–90. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.006.
 13. Yazici A. Definition and treatment approach of non-criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(4):180–3. doi:10.5152/eurjrheum.2020.20099
 14. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jul 22;22(9):51. doi: 10.1007/s11926-020-00935-2.
 15. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(4):4–21. [Reshetnyak TM, Chel'dieva FA, Nurbaeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):4–21. (In Russ.)].
 16. Андриуков БГ, Богданова ВД, Ляпун ИН. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2):211–21. [Andriukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2019;64(2):211–21. (In Russ.)].
 17. Hassani M, Hellebrekers P, Chen N, et al. On the origin of low-density neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2020 May;107(5):809–18. doi: 10.1002/JLB.5HR0120-459R. Epub 2020 Mar 14.
 18. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532–5. doi: 10.1126/science.1092385.
 19. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012 Sep 15;189(6):2689–95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
 20. Воробьева НВ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2020;75(4):210–25. [Vorob'eva NV. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2020;75(4):210–25. (In Russ.)].
 21. Li Y, Wang W, Yang F, et al. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal*. 2019 Nov 14;17(1):147. doi: 10.1186/s12964-019-0471-y.
 22. Minns D, Smith KJ, Findlay EG. Orchestration of Adaptive T Cell Responses by Neutrophil Granule Contents. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 10;2019:8968943. doi: 10.1155/2019/8968943. eCollection 2019.
 23. Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil Extracellular Traps and Their Implications in Cardiovascular and Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 8;22(2):559. doi: 10.3390/ijms22020559.
 24. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):448–53. doi: 10.1097/BOR.0000000000000197.
 25. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Sep 27;7(12):691–9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.132.
 26. Tay SH, Celhar T, Fairhurst AM. Low-Density Neutrophils in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct;72(10):1587–95. doi: 10.1002/art.41395. Epub 2020 Aug 26.
 27. Rahman S, Sagar D, Hanna RN, et al. Low-density granulocytes activate T cells and demonstrate a non-suppressive role in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):957–66. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214620. Epub 2019 Apr 30.
 28. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type 1 IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 9;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.
 29. Van den Hoogen LL, van der Linden M, Meyaard L, et al. Neutrophil extracellular traps and low-density granulocytes are associated with the interferon signature in systemic lupus erythematosus, but not in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):e135. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215781. Epub 2019 Jun 8.
 30. De Bont CM, Boelens WC, Puijnt GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol*. 2019 Jan;16(1):19–27. doi: 10.1038/s41423-018-0024-0. Epub 2018 Mar 23.
 31. Hakkim A, Füllmrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25;107(21):9813–8. doi: 10.1073/pnas.0909927107. Epub 2010 May 3.
 32. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013 Aug 14;15(4):R84. doi: 10.1186/ar4264.
 33. Salemm R, Peralta LN, Meka SH, et al. The Role of NETosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Cell Immunol*. 2019;1(2):33–42. doi: 10.33696/immunology.1.008. Epub 2019 Nov 12.
 34. Lerner RG, Goldstein R, Cummings G, et al. Stimulation of human leukocyte thromboplastic activity by endotoxin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971 Oct;138(1):145–8. doi: 10.3181/00379727-138-35848
 35. Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, et al. Mac-1 (CD11b/CD18) links inflammation and thrombosis after glomerular injury. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1255–65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873695. Epub 2009 Sep 14.
 36. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880–5. doi:10.1073/pnas.1005743107
 37. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012 Apr 9;209(4):819–35. doi: 10.1084/jem.20112322. Epub 2012 Mar 26.
 38. Kambas K, Mitroulis I, Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis—the journey of TF through NETs. *Front Immunol*. 2012 Dec 18;3:385. doi: 10.3389/fimmu.2012.00385. eCollection 2012.
 39. Barranco-Medina S, Pozzi N, Vogt AD, et al. Histone H4 promotes prothrombin autoactivation. *J Biol Chem*. 2013 Dec 13;288(50):35749–57. doi: 10.1074/jbc.M113.509786. Epub 2013 Oct 30.
 40. Varjb I, Longstaff C, Szabo L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1289–98. doi: 10.1160/TH14-08-0669
 41. Massberg S, Gahl L, von Brühl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010 Aug;16(8):887–96. doi: 10.1038/nm.2184. Epub 2010 Aug 1.
 42. Zuo Y, Kanthi Y, Knight JS, et al. The interplay between neutrophils, complement, and microthrombi in COVID-19. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Mar;35(1):101661. doi: 10.1016/j.berh.2021.101661. Epub 2021 Jan 13.
 43. Yuen J, Pluthero FG, Doua DN, et al. Neutrophils Activate Complement Both on Their Own NETs and Bacteria via Alternative and Non-alternative Pathways. *Front Immunol*. 2016 Apr 14;7:137. doi: 10.3389/fimmu.2016.00137. eCollection 2016.
 44. Thalin C, Hisada Y, Lundström S, et al. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and

- Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Sep;39(9):1724-38. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312463. Epub 2019 Jul 18.
45. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Feb;45(1):86-93. doi: 10.1055/s-0038-1677040
46. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020 Nov 2;130(11):6151-7. doi: 10.1172/JCI141374
47. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Nov;67(11):2990-3003. doi: 10.1002/art.39247.
48. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Mar;69(3):655-67. doi: 10.1002/art.39938
49. Zha C, Zhang W, Gao F, et al. Anti- β_2 GPI/ β_2 GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. *Neuropharmacology.* 2018 Aug;138:140-50. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.001
50. You Y, Liu Y, Li F, et al. Anti- β_2 GPI/ β_2 GPI induces human neutrophils to generate NETs by relying on ROS. *Cell Biochem Funct.* 2019 Mar;37(2):56-61. doi: 10.1002/cbf.3363. Epub 2019 Jan 30.
51. Lu Y, Dong Y, Zhang Y, et al. Antiphospholipid antibody-activated NETs exacerbate trophoblast and endothelial cell injury in obstetric antiphospholipid syndrome. *J Cell Mol Med.* 2020 Jun;24(12):6690-703. doi: 10.1111/jcmm.15321
52. Van der Linden M, van den Hoogen LL, Westerlanden GHA, et al. Neutrophil extracellular trap release is associated with antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1228-34. doi: 10.1093/rheumatology/key067
53. Leffler J, Stojanovich L, Shoenfeld Y, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps is decreased in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2014;32(1):66-70. Epub 2013 Dec 2.
54. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies and Impaired Neutrophil Extracellular Trap Degradation in Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec;72(12):2130-5. doi: 10.1002/art.41460
55. Van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, van Roon JA, Radstake TR. Low-Density Granulocytes Are Increased in Antiphospholipid Syndrome and Are Associated With Anti- β_2 -Glycoprotein I Antibodies: Comment on the Article by Yalavarthi et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1320-1. doi: 10.1002/art.39576
56. Mauracher LM, Krall M, Roiß J, et al. Neutrophil subpopulations and their activation potential in patients with antiphospholipid syndrome and healthy individuals. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Apr 6;60(4):1687-99. doi: 10.1093/rheumatology/keaa532
57. Sule G, Kelley WJ, Gockman K, et al. Increased Adhesive Potential of Antiphospholipid Syndrome Neutrophils Mediated by β_2 Integrin Mac-1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):114-124. doi: 10.1002/art.41057.
58. Knight JS, Meng H, Coit P, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight.* 2017 Sep 21;2(18):e93897. doi: 10.1172/jci.insight.93897.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.06.2021/12.08.2021/17.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной 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 №AAAA-A19-119021190151-3 «Development of methods for personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology».

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.

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Локальная и генерализованная потеря костной ткани при ревматоидном артрите

Коваленко П.С.¹, Колганова Н.И.², Дыдыкина И.С.¹,
Кожевникова П.О.¹, Бланк М.Ю.¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Представлен обзор одномоментных и многолетних проспективных наблюдений, в которых изучались изменение минеральной плотности кости (МПК) у больных ревматоидным артритом (РА) и факторы, оказывающие на нее влияние. Отмечена взаимосвязь локальной потери кости (счета эрозий) с генерализованной потерей МПК. Указано, что существующие стратегии лечения РА направлены на подавление воспаления, а не на предотвращение резорбции костной ткани. Приведены доказательства того, что противовоспалительная терапия с использованием глюкокортикоидов, метотрексата, генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с антирезорбтивными препаратами (бисфосфонатами и деносунабом) способствует предупреждению потери МПК и прогрессирования эрозий. Подчеркивается, что остеопороз при РА, относящийся к иммуноопосредованным вторичным остеопатиям, является одним из наиболее частых и серьезных осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз основного заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; минеральная плотность кости; резорбция; рентгеновская денситометрия; остеопороз; костные эрозии; динамика потери костной ткани.

Контакты: Полина Сергеевна Коваленко; polina_dydykina@mail.ru

Для ссылки: Коваленко ПС, Колганова НИ, Дыдыкина ИС и др. Локальная и генерализованная потеря костной ткани при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2021;15(5):103–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-103-107

Local and generalized bone loss in rheumatoid arthritis

Kovalenko P.S.¹, Kolganova N.I.², Dydykina I.S.¹, Kozhevnikova P.O.¹, Blank M.Yu.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²RUDN University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia

The article presents a review of cross-sectional studies and long-term prospective observations dedicated to changes in bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and factors influencing it. The relationship between local bone loss (erosion count) and generalized BMD loss was noted. It is indicated that existing RA treatment strategies are aimed at suppressing inflammation rather than preventing bone resorption. There is evidence that anti-inflammatory therapy using glucocorticoids, methotrexate, and biologic DMARDs in combination with antiresorptive drugs (bisphosphonates and denosumab) helps prevent BMD loss and the progression of erosions. It is emphasized that osteoporosis in RA, which belongs to the immune-mediated secondary osteopathies, is one of the most frequent and serious complications of RA, which determine the unfavorable course and prognosis of the underlying disease.

Key words: rheumatoid arthritis; bone mineral density; resorption; X-ray densitometry; osteoporosis; bone erosion; dynamics of bone loss.

Contact: Polina Sergeevna Kovalenko; polina_dydykina@mail.ru

For reference: Kovalenko PS, Kolganova NI, Dydykina IS, et al. Local and generalized bone loss in rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):103–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-103-107

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп по типу эрозивно-деструктивного полиартрита.

Известно, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов, гиперэкспрессии RANKL (Receptor activator of

nuclear factor kappa-B ligand) в различных клетках и снижению продукции остеопротегерина. Данные нарушения способствуют активации остеокластогенеза, что стимулирует костную резорбцию и вызывает развитие остеопороза (ОП) и костных эрозий.

ОП, относящийся к иммуноопосредованным вторичным остеопатиям, является одним из наиболее частых и

серьезных осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз основного заболевания. В патогенезе ОП играют роль как общие факторы риска: пол, возраст, генетическая предрасположенность и др., так и ассоциированные с самим заболеванием: длительность и активность РА, низкая масса тела, малоподвижный образ жизни, терапия глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессия, вызванная приемом синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП). Несмотря на многочисленные исследования, роль каждого из этих факторов в нарушении костного метаболизма до конца не изучена.

Рентгеновская денситометрия — основной метод измерения минеральной плотности кости (МПК), применяется для диагностики ОП, а также для оценки и мониторинга МПК в динамике. «Золотым стандартом» диагностики ОП является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}) или проксимального отдела бедренной кости. На основании данных исследования оценивают T-score (Т-критерий) и Z-score (Z-критерий). T-score представляет собой стандартное отклонение (СО) от максимального значения МПК (пика МПК), рассчитанного для пациентов 25–30 лет. Z-score — это СО от среднего значения МПК, рассчитанного для пациентов аналогичного возраста, используется для установления диагноза ОП у пациентов моложе 50 лет [1].

Генерализованная потеря костной ткани при РА подтверждена данными эпидемиологических исследований. Так, R.F. Laan и соавт. [2], впервые использовавшие ДРА для диагностики ОП при РА, установили, что больные, страдающие этим заболеванием, имеют более низкие показатели МПК по сравнению со здоровым контролем. Генерализованная потеря МПК отмечается уже в первые годы болезни [3]. Исследование BEST показало, что через год наблюдения у больных с ранней стадией РА отмечалось снижение МПК в шейке бедра (ШБ), составившее у мужчин –1,4%, а у женщин –1,5% [4]. Доказано, что снижение МПК и частота выявления ОП у больных РА выше, чем в популяции. G. Nageberg и соавт. [5] обнаружили двукратное увеличение частоты ОП во всех возрастных группах больных РА по сравнению с популяционным контролем. При этом частота ОП в ШБ достигала 28,6%, а в L_{1-IV} — 31,5%. Прогностическими факторами снижения МПК были не только длительность РА, но и пожилой возраст, низкая масса тела, прием ГК, высокий индекс МНАQ (Modified Health Assessment Questionnaire), наличие ревматоидного фактора.

По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», из 1923 больных РА (88% женщин и 12% мужчин) в возрасте от 20 до 94 лет, которым с 2004 по 2009 г. выполняли ДРА, ОП хотя бы в одной области измерения (L_{1-IV}, ШБ и дистальный отдел предплечья) был выявлен у 29% пациентов, в том числе у 15% моложе 50 лет. Наиболее часто ОП диагностировали в области предплечья (34%). Частота ОП в L_{1-IV} и ШБ была примерно одинаковой — 16,0%. У молодых мужчин отмечена более высокая частота ОП в L_{1-IV} (18%) и ШБ (21%), чем у молодых женщин (7 и 4% соответственно; $p < 0,01$). Нормальные значения МПК наблюдались менее чем у половины больных РА [6].

Генерализованное снижение МПК при РА тесно связано с прогрессированием эрозивно-деструктивных изменений в суставах кистей и стоп, что было продемонстрировано

но в исследовании L. Sinigaglia и соавт. [7], которые выявили ассоциацию между высокой частотой ОП у женщин с РА и числом эрозий. Значимая отрицательная корреляция между МПК и эрозиями в суставах кистей и стоп зарегистрирована в ряде других исследований [8, 9]. Например, K. Forslind и соавт. [10], обследовав 204 больных РА (134 женщины и 70 мужчин, средний возраст 55 и 61 год соответственно), выявили не только связь количества эрозий в кистях и стопах с МПК, но и большее количество эрозий у пациенток с низкой МПК и ОП. В исследовании M. Rossini и соавт. [11] у 1191 пациента с РА (1014 женщин, 177 мужчин, средний возраст 58,9±11,1 года) костные эрозии в кистях и стопах определены рентгенологически у 64,1% больных. При наличии эрозий показатели МПК были значительно ниже, чем при их отсутствии: $0,740 \pm 1,190$ против $0,460 \pm 1,310$ в L_{1-IV} ($p = 0,05$) и $0,720 \pm 1,070$ против $0,150 \pm 1,230$ в ШБ ($p < 0,001$).

В российское исследование было включено 66 женщин в возрасте 51,6±9,6 года с достоверным РА, длительность которого составляла 13,2±9,1 года. Авторы установили, что по мере нарастания рентгенологической стадии РА (увеличения суммарного индекса Шарпа), независимо от возраста, наблюдалось снижение МПК в L_{1-IV}, ШБ и предплечье. Отмечено увеличение числа больных с деформациями позвонков и ОП хотя бы в одном участке скелета. Так, ОП выявлен у 29% пациенток с I и II стадией РА и у 65% с IV стадией, а деформации позвонков имелись у 12 и 22% женщин соответственно. Обнаружено, что начало заболевания в молодом возрасте (16–30 лет) и длительное течение РА негативно влияют на костную ткань. МПК ШБ у этих женщин была значимо ниже, чем у пациенток, заболевших в возрасте 31 года — 50 лет или после 50 лет: $0,661 \pm 0,080$; $0,739 \pm 0,111$ и $0,713 \pm 0,120$ г/см² соответственно, тогда как суммарный индекс Шарпа был выше: $181,1 \pm 91,3$; $100,5 \pm 71,5$ и $103,9 \pm 74,5$ соответственно [12].

Изучение взаимосвязи локальных изменений в кистях и стопах с генерализованным ОП при РА важно для оценки прогноза заболевания и принятия решения о лечебно-профилактических мероприятиях. Следует отметить, что существующие стратегии лечения РА направлены на подавление воспаления, а не на предотвращение резорбции и нормализацию ремоделирования костной ткани. В связи с этим представляют интерес результаты работы, проведенной на модели экспериментального артрита, в которой были изучены околосуставные и системные эффекты одновременного ингибирования остеокластов золедроновой кислотой (ЗЛН) и стимуляции остеобластов паратиреоидным гормоном (ПТГ). 36 SKG-мышей с индуцированным артритом были рандомизированы в три группы в зависимости от терапии: монотерапия ЗЛН или ПТГ; комбинация ЗЛН + ПТГ и контрольная группа, в которой лечение не проводилось. Длительность наблюдения составила 8 нед. Оценка артрита проводилась 2 раза в неделю. Кроме того, также 2 раза в неделю с помощью электронного штангенциркуля измерялась ширина щиколотки задних конечностей, рассчитывалась средняя ширина правого и левого голеностопного суставов. Были взяты гистологические срезы правой задней лапки, произведены стереологические расчеты для количественной оценки гистологических переменных объема кости, а также образования и резорбции костной ткани. Выполнены денситометрия и μ СТ-сканирование бедренной кости ис-

ходно и в динамике. Прочность кости определялась в ШБ методом компрессии и в средней части диафиза с помощью сгибания в трех точках.

В этом исследовании авторы не обнаружили различий в группах лечения и контроля при оценке артрита и ширины голеностопного сустава исходно и в динамике. Ни в одной из групп не отмечено подавления эрозирования или стимуляции образования костной ткани. Однако в целом у мышей увеличились МПК, прочность ШБ и среднего диафиза, а также параметры μ СТ как кортикальной, так и губчатой кости. Наблюдался аддитивный эффект комбинированного лечения по сравнению с монотерапией одним препаратом для большинства трабекулярных параметров, включая МПК и объемную долю кости. Сделан вывод, что терапия, направленная на подавление резорбции костной ткани и стимуляцию ее образования, не оказывала локального воздействия на кость, при этом отмечен явный системный эффект комбинированного лечения [13].

Основными антирезорбтивными препаратами, которые успешно используются для терапии ОП у больных РА, являются бисфосфонаты (БФ) и деносумаб — моноклональное антитело к лиганду RANKL. Результаты клинических исследований подтверждены экспериментальными данными, указывающими на то, что БФ могут позитивно влиять на течение РА, в частности ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и замедлять развитие костных эрозий при РА [14]. Применение деносумаба ассоциируется с повышением МПК осевого и периферического скелета и предупреждением развития эрозивных и деструктивных изменений в суставах у больных РА [15–17].

Установлено, что своевременное назначение сБПВП, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способствует не только уменьшению активности ревматоидного воспаления, но и снижению потери МПК. Считается, что ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) способны предотвращать системную резорбцию кости. Т. Окапо и соавт. [18] в течение года оценивали влияние монотерапии сБПВП и комбинированной терапии иФНО α + ГК на состояние костной ткани у больных РА. В группе пациентов, получавших сБПВП, не выявлено значимого уменьшения МПК L_{1-IV} ($0,853 \text{ г/см}^2$ исходно против $0,855 \text{ г/см}^2$ в динамике), в то время как МПК бедра (total) значительно снизилась: с $0,731 \pm 0,135$ до $0,706 \pm 0,135 \text{ г/см}^2$ ($p < 0,001$). В группе комбинированной терапии (иФНО α + ГК) значимых изменений МПК в изучаемых отделах скелета не отмечено. Анализ в подгруппах, получавших и не получавших БФ, показал, что МПК ШБ у больных, получавших ГК без БФ, существенно снизилась по сравнению с пациентами, не применявшими ГК или получавшими ГК совместно с БФ, независимо от основного лечения (сБПВП и ГИБП). Кроме того, в группе ГИБП + БФ зарегистрировано увеличение МПК в L_{1-IV} ($p < 0,05$). В этой группе у 32,4% пациентов удалось снизить дозу ГК в среднем с $3,7 \pm 3,1$ до $2,5 \pm 2,7 \text{ мг/сут}$, а у 12 (14,6%) больных отменить их. В группе лечения сБПВП у 38,1% больных доза ГК также была снижена в среднем с $2,1 \pm 2,4$ до $1,3 \pm 2,0 \text{ мг/сут}$, у 17 (32%) пациентов ГК были отменены.

M. Güler-Yüksel и соавт. [19] показали, что у больных РА с длительностью заболевания менее 2 лет назначение метотрексата (МТ) в виде монотерапии, а также в комбинации с ГК или иФНО α предотвращало потерю МПК в ШБ и по-

звоночнике, которая оценивалась до и через 1 год после начала лечения. Высокая активность заболевания и отсутствие приема БФ были предикторами снижения МПК. D.A. Eekman и соавт. [20] продемонстрировали, что лечение РА иФНО α в течение 2 лет приводило к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, особенно у больных, исходно получавших ГК и имевших давность заболевания более 10 лет.

Представляют интерес длительные проспективные исследования, посвященные изучению у больных РА динамики МПК и факторов, оказывающих на нее существенное влияние. Так, в исследовании M. Тада и соавт. [21] изучалось влияние БФ на МПК у пациентов с контролируемой активностью РА, кроме того, выяснялась возможность снижения дозы ГК. Данный анализ был частью 10-летнего проспективного когортного исследования TOMORROW, стартовавшего в 2010 г. Авторы сравнивали МПК у 192 больных РА и здоровых лиц того же пола и возраста, обследованных с 2010 по 2013 г. с применением ДРА. Исходно МПК была значительно ниже у пациентов с РА по сравнению с группой контроля. Проведенный многофакторный анализ, позволил определить факторы, повлиявшие на динамику МПК (% Δ МПК). Через 3 года наблюдения положительная динамика МПК была существенно более выраженной у пациентов, получавших БФ, по сравнению с теми, кто их не получал (6,2 и 1,8% соответственно; $p = 0,0001$). Применение БФ оказалось наиболее значимым фактором, способствовавшим увеличению МПК (отношение шансов 2,13; 95% доверительный интервал 1,03–4,38; $p = 0,041$), в то время как использование ГИБП, снижение дозы ГК, контроль активности заболевания не оказывали столь отчетливого влияния на увеличение МПК у больных РА.

G. Naugeberg и соавт. [22] установили, что активная противовоспалительная терапия, в том числе с применением ГИБП, снижает скорость потери МПК при РА. В исследование было включено 92 пациента (62% женщины), средний возраст — 50,9 года, продолжительность РА — более 12 мес. МПК оценивалась с помощью ДРА при включении в исследование, через 2 года, 5 и 10 лет. Скорость потери МПК в первые 2 года была значительно выше у больных, получавших ГИБП, по сравнению с пациентами, леченными сБПВП. Однако со 2-го по 5-й год наблюдения такая разница не прослеживалась. Также не отмечено существенной разницы в скорости потери МПК между группой лечения ГИБП (в том числе в сочетании с ГК) и группой лечения сБПВП в виде монотерапии или в комбинации с ГК. При более длительном наблюдении (со 2-го по 10-й год) установлены различия в динамике МПК между женщинами в пре- и постменопаузе, а также между женщинами в постменопаузе и мужчинами. Среднее изменение МПК через 2 года, 5 и 10 лет составило: в ШБ ($n = 36$) -1,75; -4,61 и -6,83% соответственно; в бедре (total; $n = 36$) -1,07; -3,20 и -4,81% соответственно; в L_{1-IV} ($n = 28$) -0,54; -1,33 и -1,55% соответственно. В анализ были включены только те больные, все данные которых были доступны в динамике (т. е. они посещали врача для измерения МПК через 2 года, 5 и 10 лет). За время наблюдения у 4 больных произошли наскотравматические переломы: у 1 — перелом голени, у 1 — бедра и у 2 — ребер.

V. Vejarano и соавт. [23] обнаружили связь между изменениями МПК, возникшими в течение первого года лече-

ния РА, и вероятностью последующих рентгенологических изменений в суставах. Основной задачей исследования было определить наиболее предпочтительный метод прогнозирования изменений структуры костной ткани при РА. Пациентам с ранним РА после установления диагноза, перед началом терапии ГИБП, выполняли рентгенографию кистей и стоп в прямой проекции и ДРА обеих кистей, ШБ и L₁₋₄. Рентгенограммы кистей и стоп были оценены в динамике спустя 6 лет и более. ДРА была повторно проведена через 1 год и 6 лет и более. Всего в исследовании участвовали 100 пациентов, однако полные данные были доступны лишь для 54. Медиана наблюдения составила 6,4 года (5,1–7,2 года). Средняя продолжительность заболевания на момент включения – 6 мес. Исходно активность РА по DAS28 равнялась 5,85 балла, а средний балл HAQ – 1,38. Спустя год наблюдения было установлено, что в отсутствие потери МПК рентгенологическое прогрессирование наблюдалось у 55% больных, в то время как при минимальных изменениях МПК – у 86% ($p=0,006$). Потеря МПК в первый год не ассоциировалась с нарушением функции и ухудшением качества жизни при последующем наблюдении. Не обнаружено существенной разницы в ин-

формативности данных, полученных при ДРА и рентгенографии, используемых для прогноза прогрессирования раннего РА.

Таким образом, генерализованная потеря костной ткани при РА – следствие воздействия различных факторов, среди которых наиболее значимыми считаются пол, возраст, низкая масса тела, терапия ГК и длительное течение заболевания. Снижение МПК тесно связано с прогрессированием эрозивно-деструктивных изменений в кистях и стопах у больных РА. Вопрос о связи активности воспалительного процесса и выраженности потери МПК, эрозивных и деструктивных изменений костной ткани широко обсуждается. Ответ на него могут дать, прежде всего, хорошо спланированные многолетние проспективные наблюдения с анализом проводимой терапии. Существующие стратегии лечения РА направлены на подавление воспаления, а не на предотвращение резорбции и нормализацию ремоделирования костной ткани. Антирезорбтивные препараты, доказавшие свою эффективность при лечении ОП и для предупреждения прогрессирования эрозий, применяются редко и не рассматриваются как средства комплексного патогенетического лечения РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wegierska M, Dura M, Blumfield E, et al. Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2016; 54(1):29-34. doi: 10.5114/reum.2016.58759. Epub 2016 Mar 24.
2. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jan;52(1):21-6. doi: 10.1136/ard.52.1.21.
3. Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994 Jul 2; 344(8914):23-7. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91049-9.
4. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90. doi: 10.1002/art.21405.
5. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):522-30. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y.
6. Федина ТП, Братыгина ЕА, Старкова АС и др. Денситометрическая оценка костной ткани больных ревматоидным артритом. Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов России. Ярославль; 2011. С. 81.
- [Fedina TP, Bratygina EA, Starkova AS, et al. *Densitometricheskaya otsenka kostnoi tkani bol'nykh revmatoidnym artritom. Tezisy II Vserossiiskogo kongressa revmatologov Rossii* [Densitometric assessment of bone tissue in patients with rheumatoid arthritis. Theses of the II All-Russian Congress of Rheumatologists of Russia]. Yaroslavl'; 2011. P. 81].
7. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter crosssectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Nov;27(11):2582-9.
8. Jensen T, Hansen M, Jensen KE, et al. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):27-33. doi: 10.1080/03009740510017986.
9. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1561-4. doi: 10.1093/rheumatology/keh385. Epub 2004 Aug 24.
10. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafstrom I. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol*. 2003 Dec; 30(12):2590-6.
11. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6): 997-1002. doi: 10.3899/jrheum.100829. Epub 2011 Apr 1.
12. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2014;86(5):10-7. [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, et al. Association between mineral density and erosive-destructive changes in bone tissue in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(5):10-7. (In Russ.)].
13. Keller KK, Thomsen JS, Stengaard-Pedersen K, Hauge EM. Systemic but no local effects of combined zoledronate and parathyroid hormone treatment in experimental autoimmune arthritis. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e92359. doi: 10.1371/journal.pone.0092359. eCollection 2014.
14. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Dec;19(6):1065-79. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.008.
15. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. Современная ревматология. 2018;12(2):50-7. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):50-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-50-57
16. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, et al. Effect of denosumab on Japanese patients

with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052. Epub 2015 Nov 19.

17. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1299-309. doi: 10.1002/art.23417.

18. Okano T, Koike T, Tada M, et al. The limited effects of anti-tumor necrosis

factor blockade on bone health in patients with rheumatoid arthritis under the use of glucocorticoid. *J Bone Miner Metab*. 2014 Sep;32(5):593-600. doi: 10.1007/s00774-013-0535-9.

19. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):823-8. doi: 10.1136/ard.2007.073817. Epub 2007 Jul 20.

20. Eekman DA, Vis M, Bultink IEM, et al. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):389-90. doi: 10.1136/ard.2009.127787. Epub 2010 May 6.

21. Tada M, Inui K, Sugioka Y, et al. Use of

bisphosphonate might be important to improve bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis even under tight control: the TOMORROW study. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):999-1005. doi: 10.1007/s00296-017-3720-7. Epub 2017 Apr 12.

22. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, et al. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2014 Sep 2;15:289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289.

23. Bejarano V, Hensor E, Green M, et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):66-70. doi: 10.1002/acr.20553.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.07.2021/19.08.2021/25.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005 «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety issues of antirheumatic therapy».

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.

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>
Колганова Н.И. <https://orcid.org/0000-0001-6923-6060>
Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
Бланк М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

Применение ботулинического токсина типа А при ревматических заболеваниях

Егорова О.Н., Белов Б.С., Сажина Е.Г.

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

В статье представлен анализ современных данных об эффективности антиноцицептивного действия ботулинического токсина типа А (БТА) при ревматических заболеваниях (РЗ). Обсуждены перспективы использования БТА в терапии боли при разных РЗ. Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pubmed, Cochrane Library. Как показал анализ данных литературы, БТА может стать дополнительным методом лечения боли при многих РЗ.

Ключевые слова: боль; ботулинический токсин типа А; ревматические заболевания.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Сажина ЕГ. Применение ботулинического токсина типа А при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-108-113

Use of botulinum toxin type A in rheumatic diseases

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

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

The article presents an analysis of modern data on the antinociceptive effectiveness of botulinum toxin type A (BTA) in rheumatic diseases (RD). The prospects for the use of BTA in the treatment of pain in different RDs are discussed. We searched for publications in the Medline, Pubmed, Cochrane Library databases. Analysis of literature data has shown that BTA can become an additional method of pain management in many RDs.

Key words: pain; botulinum toxin type A; rheumatic diseases.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Sazhina EG. Use of botulinum toxin type A in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-108-113

Хронический болевой синдром (ХБС) приводит к стойкой потере трудоспособности, дезадаптации и существенному ухудшению качества жизни [1, 2], поэтому является одной из важнейших медико-социальных проблем. В настоящее время наблюдается неуклонный рост распространенности ХБС при многих заболеваниях, в том числе ревматических (РЗ) [3]. Боль, связанная с поражением суставов и позвоночника, — основной клинический симптом наиболее часто встречающихся РЗ, первая и главная жалоба пациентов, а также важнейший фактор, негативно влияющий на качество жизни. В связи с этим максимально полное и быстрое купирование боли — первоочередная задача противоревматической терапии [4].

Применение анальгетиков, в частности опиоидных, в ревматологической практике ограничено в первую очередь из-за отсутствия у этих препаратов противовоспалительного эффекта, а также из-за кратковременного облегчения боли. Тем не менее их включение в комплексную терапию РЗ оправданно, так как многие противоревматические препараты, способные влиять на течение болезни, например синтетические базисные противовоспалительные препараты при ревматоидном артрите (РА), хондропротекторы при остеоартрите (ОА) или уратснижающие средства при подагре, не обеспечивают быстрого уменьшения боли. Центральное

место среди обезболивающих средств при РЗ принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [4]. Однако высокая частота развития неблагоприятных реакций (НР), отсутствие контроля за их приемом и осторожности пациентов в отношении возможных осложнений существенно сдерживают применение НПВП при ХБС.

По-прежнему актуально не только существенное уменьшение боли, но и улучшение функциональной активности и качества жизни у этой категории пациентов. Особые затруднения могут возникать при ведении больных с ХБС и коморбидной патологией, у которых не всегда удается достичь адекватного и продолжительного результата на фоне проводимой терапии, а выбор лекарственных средств часто существенно ограничен из-за риска возникновения НР. Все это диктует необходимость поиска новых, более активных и безопасных методов лечения боли различного происхождения.

В последнее время в ревматологической практике наблюдается рост интереса к ботулиническому токсину типа А (БТА), который широко применяется врачами самых разных специальностей. Известно более 100 потенциальных показаний к назначению БТА, опубликованы сотни научных статей и руководств, посвященных его использованию.

Однако в ревматологии отсутствуют четкие подходы к такому лечению.

Механизм действия

Ботулотоксин (БТ) — самый сильный природный яд, который состоит из семи разных серотипов (А, В, С, D, E, F и G) и продуцируется анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. Токсины серотипов А, В и F чаще всего определяют развитие у человека ботулизма. Токсины всех серотипов тормозят высвобождение ацетилхолина, однако по характеру действия и эффективности они значительно различаются. Для создания терапевтических препаратов используют только токсины серотипов А и В. Наиболее изученным и часто используемым в лечебной практике БТ является БТА. Природный БТА представляет собой комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина и нескольких нетоксичных протеинов [5, 6].

БТА вызывает обратимую денервацию и локальное ослабление мышцы-мишени, что способствует декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов, снижению высвобождения различных веществ, приводящих к их сенситизации [7–9]. Обсуждается влияние БТА на активность мышечных веретен, так как он может опосредованно уменьшать мышечную боль, связанную с избыточным мышечным сокращением [10]. Анальгезирующий эффект БТА обусловлен блокировкой транспортных белков, участвующих в высвобождении воспалительных нейромедиаторов в терминалях сенсорных нервов: субстанции Р, кальцитонин-ген-связанного пептида, нейрокинина [11–13]. Подавление нейрогенного воспаления снижает периферическую сенситизацию ноцицептивных нервных волокон, вследствие чего в центральную нервную систему поступает меньше болевых сигналов с периферии и происходит уменьшение центральной сенситизации [11, 13].

Начало использования БТА относится к 80-м годам XX в., когда появились первые сообщения о его успешном применении при нервно-мышечных расстройствах [14]. Официально БТА (Окулинум) был разрешен к применению в США в 1989 г. для лечения косоглазия и блефароспазма.

БТА при боли в суставах

За последние два десятилетия накоплены данные о локальной эффективности и безопасности БТА, что способствовало значительному расширению терапевтических и эстетических показаний для его назначения. Однако сведений о влиянии БТА на суставную боль, в формировании которой участвуют нервные волокна Аδ, Аβ и С, снижающие порог возбуждения при травмах и воспалении (периферическая сенситизация), недостаточно [15]. Хроническое воспаление суставов связано с гипервозбудимостью спинальных ноцицептивных нейронов (центральная сенситизация). Показано, что постоянная боль в суставе может приводить к сенситизации суставных ноцицепторов и локальному увеличению высвобождения нейромедиаторов (нейрогенное воспаление), включая брадикинин, простагландины E₂ и I₂, серотонин, субстанцию Р и нейропептид Y [15–17].

Первое клиническое исследование, посвященное внутрисуставному (в/с) введению БТА, было проведено в 2006 г. M.L. Mahowald и соавт. [18], которые оценили эффективность его применения при умеренно тяжелой рефрактерной боли в суставах у 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины) с

ХБС: у 5 из них диагностирован РА, у 5 — ОА и у 1 — псориатический артрит. Всего было проведено 15 в/с инъекций в 3 коленных, 3 голеностопных и 9 плечевых суставах. Ранее все пациенты получали НПВП и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) с недостаточным или неудовлетворительным эффектом. Длительность наблюдения составила 12 мес и более. Через 4–10 нед после введения БТА (25–50 ЕД в коленные и голеностопные и 50–100 ЕД в плечевые суставы) в 55% случаев ($p=0,02$) было отмечено максимальное уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а в 36% случаев — по тесту Timed Stands («сиди-стой»), $p=0,044$. У 71% больных выявлено выраженное уменьшение боли по ВАШ в плечевом суставе (в среднем с $8,2 \pm 1,1$ до $2,4 \pm 1,9$ см), что способствовало увеличению объема движений в среднем с $67,8 \pm 27,6$ до $113,3 \pm 46,6^\circ$ ($p=0,001$). НР, связанных с введением БТА, не зафиксировано. Эффект сохранялся от 3 до 12 мес. Повторные инъекции препарата потребовались 5 пациентам, что привело к пролонгации обезболивающего эффекта на 3–12 мес [18].

J.A. Singh и M.L. Mahowald [19] использовали в/с введение БТА для купирования торпидного течения артрита голеностопного и I плюснефалангового суставов у 2 больных с серопозитивным РА, которые получали ингибиторы фактора некроза опухоли α и локальные инъекции ГК. На фоне введения БТА отмечены уменьшение боли с 8 до 3 см по ВАШ, а также улучшение функции суставов на 40%. Стойкий положительный эффект сохранялся до 15–18 мес. Клинический эффект подтвержден результатами магнитно-резонансной томографии суставов. Авторы предположили, что ботулинотерапия может быть дополнительным методом лечения персистирующего моноартрита у больных РА.

Интересны данные об использовании БТА у 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины 42–82 лет) с ХБС, в том числе у 5 — с РА и 6 — с ОА, у которых общее число болезненных суставов составило 15, а интенсивность боли по ВАШ — 6 см [20]. Всем пациентам проводилось однократное в/с введение БТА в дозе 100 ЕД. Первый эффект в виде уменьшения боли по ВАШ на 2 см был отмечен через 2–10 дней, максимальный эффект наблюдался через 4 нед и сохранялся от 3 до 10 мес.

Безопасность и эффективность БТА оценена после его локального введения в плечевой сустав у 36 пациентов с РА. Группу контроля составили 22 больных, сопоставимых по клиническим и лабораторным показателям с основной группой, в которой в/с вводили физиологический раствор с лидокаином. Через 1 мес после инъекции БТА в группе РА были достигнуты значимо более выраженное снижение боли по ВАШ по сравнению с группой плацебо: $-2,4$ и $-0,8$ см соответственно ($p=0,014$), а также улучшение качества жизни по SF-36 ($p=0,035$). Сделан вывод, что через 1 мес после однократной инъекции БТА отмечаются клинически и статистически значимый эффект, улучшение качества жизни у пациентов с хроническим рефрактерным умеренно выраженным и тяжелым артритом плечевого сустава [21].

При лечении ОА основное внимание уделяется уменьшению боли и функциональных нарушений. ОА сопровождается изменениями суставного хряща и синовию, а также формированием костных дефектов и нарушением иннервации [22, 23]. Развивающееся в пораженных суставах воспаление в конечном счете вызывает как периферическую, так и центральную сенситизацию, которая способствует усиле-

нию боли в суставах. Хотя возникновение боли при ОА обусловлено в первую очередь воспалительными изменениями [24], высвобождение сенсорных нейропептидов (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид и нейрокинин А) также приводит к формированию болевых ощущений [25, 26]. Поскольку БТА ингибирует высвобождение этих пептидов, его действие может быть связано с уменьшением периферической и центральной сенситизации.

В ряде клинических исследований подтверждено, что в/с введение БТА положительно влияет на ХБС при ОА. Так L.F. Hsieh и соавт. [27], наблюдавшие 46 пациентов с гонартрозом, показали, что через 1 нед после введения БТА в дозе 100 ЕД значительно уменьшается боль в суставах по сравнению с исходным уровнем, а в течение последующих 6 мес сохраняется низкая интенсивность боли или она отсутствует. Авторы пришли к заключению, что в/с введение БТА обеспечивает облегчение боли и улучшение функциональных возможностей у пациентов с ОА коленного сустава.

В 2010 г. проведено открытое исследование, включавшее 24 пациента с гонартрозом III–IV стадии, получивших 2 внутрисуставные инъекции БТА в дозе 100 ЕД с интервалом в 3 мес. Эффект оценивали с помощью индекса WOMAC. Через 3 мес выявлено значимое уменьшение боли по WOMAC у больных с III стадией ОА коленных суставов. Достигнутый эффект сохранялся до 6 мес [28].

Сходный положительный результат продемонстрирован после в/с введения 100 ЕД БТА 6 пациентам 37–68 лет с ОА плечевого сустава: достигнуто снижение боли по ВАШ в покое с 30–50 до 0–20 мм и при движении с 50–80 до 10–40 мм. Необходимо отметить, что во время наблюдения не разрешалось применение НПВП и локальных инъекций ГК [29].

В южнокорейском проспективном исследовании, в котором участвовали 15 пациентов с ОА плечевого сустава, была сопоставлена эффективность в/с введения БТА в дозе 200 ЕД и триамцинолона 40 мг. Оценивались интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале и объем движений в суставах до, через 2, 4 и 8 нед после лечения. На 8-й неделе в обеих группах отмечались значительное уменьшение боли и увеличение объема активных движений в плечевом суставе при отведении и сгибании, а также при пассивном отведении и внешней ротации по сравнению с исходным уровнем [30].

Снижение интенсивности боли наблюдалось при ОА после введения БТА в голеностопный сустав. Сравнительный анализ лечения 75 пациентов, рандомизированных в две группы — БТА в дозе 100 ЕД и гиалуронат (молекулярная масса 500–730 кДа) в сочетании с комплексом лечебных упражнений — показал значимое уменьшение боли по шкале клинической оценки заболеваний стопы и голеностопного сустава Американской ассоциации ортопедов стопы и голеностопного сустава, а также улучшение функции сустава по ВАШ и шкале Likert 0–7 в обеих группах. Максимальный эффект отмечен ко 2-й неделе после лечения. Достигнутое улучшение сохранялось до 6 мес [31].

Эффективность однократного в/с введения БТА в дозе 100 ЕД была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ОА с ХБС, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. Большинство включенных в исследование пациентов были мужчины (84%), средний возраст — 67 лет, сред-

няя продолжительность боли — 4,5 года. Через 2 мес после лечения в группе БТА оказалось статистически значимо больше пациентов, ответивших на терапию (71%), чем в группе плацебо (35%), также отмечались различия между группами в динамике уменьшения интенсивности боли по ВАШ ($p=0,028$) и улучшении функционального статуса по индексам Лекена ($p=0,03$) и WOMAC ($p=0,024$) [32].

В то же время в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании с однократным в/с введением БТА под ультразвуковым контролем 121 пациенту с гонартрозом не выявлено значимых различий в клинической эффективности БТА и плацебо [33]. Сходные данные получены T.E. McAlindon и соавт. [34] при обследовании и лечении, в том числе с применением БТА, 176 больных ОА коленного сустава. Оба указанных исследования дополняют более ранние данные H. Khenioui и соавт. [25] об отсутствии эффекта в/с инъекций БТА при РЗ.

Однако БТА можно вводить не только в/с, но и внутримышечно (в/м) и подкожно (п/к) [35, 36]. Сравнительный анализ эффективности в/м и в/с введений БТА при ОА височно-нижнечелюстного сустава показал, что клинический эффект при в/м введении препарата развивался в 85% случаев, а при в/с — в 76% [37].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, в/с введение БТА в дозах от 25 до 200 ЕД — эффективный и безопасный метод лечения хронических заболеваний суставов, который может использоваться как альтернатива традиционным схемам терапии.

БТА при синдроме Рейно

Провоцирующими факторами синдрома Рейно (СР) являются холод и стресс, под действием которых развивается дисбаланс между сужением и расширением мелких артерий. Традиционные методы лечения не всегда позволяют контролировать данный процесс, поэтому актуальным остается поиск альтернативных вариантов терапии СР. T. Sycha и соавт. [37] у 2 пациентов с тяжелым течением СР наблюдали выраженный клинический эффект БТА при отсутствии НР. Сходные результаты получены в ранее проведенных исследованиях [38, 39].

A.L. van Beek и соавт. [40] у 11 пациентов с СР выявили уменьшение боли и частоты эпизодов вазоспазма в первые 24–48 ч после введения препарата. Эффект сохранялся до 10 мес. Язвы, имевшиеся у 9 пациентов, зажили. В ходе наблюдения интенсивность боли по ВАШ уменьшилась с 10–9 до 2–0 см [40].

M.W. Neumeister [41] сообщил о 19 пациентах с СР, получавших п/к инъекции БТА в дозе от 50 до 100 ЕД в область кистей. Через 30 мин после введения препарата в 84% случаев отмечалось уменьшение боли, сопровождавшееся улучшением кровотока по данным доплеровского исследования. Через 60 дней после введения БТА у всех пациентов зафиксировано заживление язв. В то же время R.J. Bello и соавт. [42] не получили доказательств улучшения кровотока при доплеровском исследовании после использования БТА при СР у больных системной склеродермией (ССД).

По данным проспективного исследования J. Serri и соавт. [43], в/м введение БТА 18 пациентам с ССД и СР было эффективным: у всех больных достигнуто уменьшение боли по опроснику QuickDASH (Disabilities of the Arm, Shoulder

and Hand questionnaire), повышение парциального давления кислорода и полное заживление язв. Позже эти результаты нашли подтверждение при проспективном наблюдении 10 японских пациентов с ССД и СР, у которых после введения БТА отмечены снижение частоты рецидивов СР, улучшение цвета кожи, уменьшение интенсивности боли и заживление язв, все результаты были дополнительно верифицированы с помощью термографии [44].

Интересны данные 3-летнего проспективного наблюдения 15 больных с тяжелым течением СР [45], получавших терапию БТА. Оценка эффективности БТА проводилась через 30 мин, 7 дней, 3 и 6 мес и затем ежегодно. У 4 пациентов ответ на терапию развился уже через 30 мин после введения препарата, через 1 мес после лечения длительность ежедневных эпизодов вазоспазма уменьшилась с 30 до 14 мин ($p < 0,009$). Средняя интенсивность боли снизилась с 8 до 2,7 балла ($p < 0,005$). У 5 больных через 1 мес симптомы СР продолжали регрессировать, через 6 мес зафиксирован максимальный ответ на терапию. У остальных пациентов достигнутое через 1 мес клиническое плато сохранялось и через 6 мес после лечения. Серьезных НР не выявлено [45].

Известно, что холод и стресс продуцируют норадреналин-опосредованный стимул α -адренергических рецепторов в перичитах и гладкомышечных клетках, вызывая их сужение. У пациентов с ССД чувствительность α -адренорецепторов периферических артерий усилена, что позволяет предположить, участие в генезе СР норадреналина [46, 47]. Вместе с тем норадреналин, субстанция Р, глутамат и кальцитонин-ген-связанный пептид, стимулируя периферические нервные окончания пораженной кожи, могут вызывать сильную боль и парестезии в пальцах [7, 48]. Об уменьшении числа и продолжительности эпизодов СР со снижением индекса боли на фоне применения БТА сообщалось в нескольких исследованиях [38, 43, 44]. Точный механизм действия препарата неизвестен, но, по-видимому, он вызывает расширение сосудов из-за опосредованного ацетилхолином паралича артериальных мышц [48, 49]. Ингибирование высвобождения норадреналина и экспрессии α -адрено-

рецепторов в стенках сосудов уменьшает вазоконстрикцию и боль [49, 50].

В представленных исследованиях, посвященных применению БТА при тяжелом течении СР у больных ССД, продемонстрированы безопасность, доступность и эффективность данной терапии, позволяющей стабилизировать клинические проявления и улучшить качество жизни больных с помощью ежегодного введения БТА перед зимним сезоном.

БТА при синдроме Шёгрена

Одним из характерных проявлений синдрома Шёгрена (СШ) является рецидивирующий паротит, лечение которого представляет собой сложную задачу, поскольку консервативные методы могут иметь ограниченную эффективность, а инвазивные подходы повышают риск развития осложнений. L.M. O'Neil и соавт. [51] опубликовали результаты терапии 65-летней пациентки с СШ и рецидивирующим паротитом. Пациентка получила 2 курса БТА, который вводили в околоушные железы. После завершения терапии ее состояние стабилизировалось более чем на 36 мес. Авторы считают, что БТА может стать безопасным и эффективным методом лечения рецидивирующего паротита, ассоциированного с СШ [51]. Аналогичные данные были представлены и другими исследователями [52]. Положительный результат получен после периорбитальных инъекций БТА при тяжелом течении ксерофтальмии и блефароспазма у больных СШ. Терапия способствовала увеличению лакримации, подтвержденному тестом Ширмера, и уменьшению симптомов сухости глаз [53, 54].

Заключение

Таким образом, использование БТА может стать новой терапевтической стратегией при ХБС, когда обычные фармакологические средства не дают положительного результата. Тем не менее для оценки эффективности и безопасности БТА в лечении боли при РЗ необходимы крупные и хорошо организованные клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
- Екушева ЕВ. Коморбидный пациент с хроническим болевым синдромом. Русский медицинский журнал. 2019;(9):44-8. [Ekusheva EV. Comorbid patient with chronic pain syndrome. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(9):44-8. (In Russ.)].
- http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf
- Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. Современная ревматология. 2009;3(3):58-65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-560
- Zhai S, Huang B, Yu K. The efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A in painful knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019 Dec 29;300060519895868. doi: 10.1177/0300060519895868.
- Костенко ЕВ, Коновалова ЗН, Орлова ОР, Хатькова СЕ. Ботулотоксин при болевых синдромах. Медицинский совет. 2018;(1):58-63. [Kostenko EV, Konovalova ZN, Orlova OR, Khatkova SE. Botulinum toxin in pain syndromes. *Meditsinskii sovet*. 2018;(1):58-63. (In Russ.)].
- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005 Oct;26(5):785-93. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.017. Epub 2005 Jul 5.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigemino-vascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993 Jan;33(1):48-56. doi: 10.1002/ana.410330109.
- Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and cranial pain syndromes. *Pain*. 2001 Apr;91(3):195-9. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00292-5
- Silberstein SD. Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Oct;2(10):1649-54. doi: 10.1517/14656566.2.10.1649.
- Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. Jul-Aug 2003;43 Suppl 1: S9-15. doi: 10.1046/j.1526-4610.43.7s.3.x.

12. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*. 2006 Jun;122(3):315-25. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.014. Epub 2006 May 4.
13. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*. 2009 Jan;141(1-2):60-9. doi: 10.1016/j.pain.2008.10.005. Epub 2008 Nov 11.
14. Артемьев ДВ, Орлова ОР, Моренкова АЭ. Использование ботокса в медицинской практике. Неврологический журнал. 2000;5(4):46-51. [Artem'ev DV, Orlova OR, Morenkova AE. The use of botox in medical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2000;5(4):46-51. (In Russ.)].
15. Whitmarsh RC, Tepp WH, Bradshaw M, et al. Characterization of botulinum neurotoxin A subtypes 1 through 5 by investigation of activities in mice, in neuronal cell cultures, and in vitro. *Infect Immun*. 2013 Oct;81(10):3894-902. doi: 10.1128/IAI.00536-13. Epub 2013 Aug 5.
16. Pier CL, Chen C, Tepp WH, et al. Botulinum neurotoxin subtype A2 enters neuronal cells faster than subtype A1. *FEBS Lett*. 2011 Jan 3;585(1):199-206. doi: 10.1016/j.febslet.2010.11.045. Epub 2010 Nov 30.
17. Akaike N, Shin MC, Wakita M, et al. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol*. 2013 Feb 15;591(4):1031-43. doi: 10.1113/jphysiol.2012.242131. Epub 2012 Oct 29.
18. Mahowald ML, Singh JA, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin A for refractory joint pain. *Neurotox Res*. 2006 Apr;9(2-3):179-88. doi: 10.1007/BF03033937.
19. Singh JA, Mahowald ML. Intra-articular botulinum toxin A as an adjunctive therapy for refractory joint pain in patients with rheumatoid arthritis receiving biologics: a report of two cases. *Joint Bone Spine*. 2009 Mar;76(2):190-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.05.006. Epub 2008 Oct 25.
20. Singh JA, Mahowald ML, Kushnaryov A, et al. Repeat injections of intra-articular botulinum toxin A for the treatment of chronic arthritis joint pain. *J Clin Rheumatol*. 2009 Feb;15(1):35-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181953b14.
21. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Transl Res*. 2009 May;153(5):205-16. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.004. Epub 2009 Mar 13.
22. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.009. Epub 2006 May 22.
23. Martell-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
24. Ivanusic JJ. Molecular Mechanisms That Contribute to Bone Marrow Pain. *Front Neurol*. 2017 Sep 11;8:458. doi: 10.3389/fneur.2017.00458. eCollection 2017.
25. Khenioui H, Houvenagel E, Catanzariti JF, et al. Usefulness of intra-articular botulinum toxin injections. A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2016 Mar;83(2):149-54. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.001. Epub 2015 Nov 29.
26. Schaible HG, Ebersberger A, von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:343-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x.
27. Hsieh LF, Wu CW, Chou CC, et al. Effects of botulinum toxin landmark-guided intra-articular injection in subjects with knee osteoarthritis. *PM R*. 2016 Dec;8(12):1127-35. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.05.009. Epub 2016 May 19.
28. Chou CL, Lee SH, Lu SY, et al. Therapeutic effects of intra-articular botulinum neurotoxin in advanced knee osteoarthritis. *J Chin Med Assoc*. 2010 Nov;73(11):573-80. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70126-X.
29. Cinone N, Letizia S, Santoro L, et al. Intra-articular injection of botulinum toxin type A for shoulder pain in glenohumeral osteoarthritis: a case series summary and review of the literature. *J Pain Res*. 2018 Jun 25;11:1239-45. doi: 10.2147/JPR.S159700. eCollection 2018.
30. Joo YJ, Yoon SJ, Kim CW. A comparison of the short-term effects of a botulinum toxin type A and triamcinolone acetate injection on adhesive capsulitis of the shoulder. *Ann Rehabil Med*. 2013 Apr;37(2):208-14. doi: 10.5535/arm.2013.37.2.208. Epub 2013 Apr 30.
31. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, et al. Efficacy of intraarticular botulinum toxin A and intraarticular hyaluronate plus rehabilitation exercise in patients with unilateral ankle osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Foot Ankle Res*. 2014 Feb 6;7(1):9. doi: 10.1186/1757-1146-7-9.
32. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intraarticular botulinum toxin A for refractory painful total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2377-86. doi: 10.3899/jrheum.100336. Epub 2010 Sep 1.
33. Arendt-Nielsen L, Jiang G, De Gryse R, Turkel C. Intra-articular onabotulinumtoxin A in osteoarthritis knee pain: Effect on human mechanistic pain biomarkers and clinical pain. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jul;46(4):303-16. doi: 10.1080/03009742.2016.1203988. Epub 2016 Oct 13.
34. McAlindon TE, Schmidt U, Bugarin D, et al. Efficacy and safety of single-dose onabotulinumtoxinA in the treatment of symptoms of osteoarthritis of the knee: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Oct;26(10):1291-9. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.001. Epub 2018 May 9.
35. Плотникова ЕВ, Елькин ВД, Миронов АН и др. Экспериментальное обоснование к использованию в косметической практике нового отечественного иммунобиологического препарата с миорелаксantным действием «релатокс». Биология и экспериментальная медицина. 2011; XXVIII(4):125-30. [Plotnikova EV, El'kin VD, Mironov AN, et al. Experimental justification for the use of a new domestic immunobiological drug with a muscle relaxant effect «relatoks» in cosmetic practice. *Biologiya i eksperimental'naya meditsina*. 2011;XXVIII(4):125-30. (In Russ.)].
36. Batifol D. Different types of injection in temporomandibular disorders (TMD) treatment. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*. 2016 Sep;117(4):256-8. doi: 10.1016/j.revsto.2016.07.005. Epub 2016 Aug 23.
37. Sycha T, Graninger M, Auff E, Shinider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud phenomenon: A pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2004 Apr;34(4):312-3. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01324.x.
38. Asad U, Austin B, Tarbox M, Paulger B. Botulinum toxin in the long-term treatment of refractory Raynaud's phenomenon. *J Drugs Dermatol*. 2019 Sep 1;18(9):943-5.
39. Smith L, Polsky D, Franks AG Jr. Botulinum toxin-A for the treatment of Raynaud syndrome. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):426-8. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1144.
40. Van Beek AL, Lim PK, Gear AJ, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan;119(1):217-26. doi: 10.1097/01.prs.0000244860.00674.57.
41. Neumeister MW. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am*. 2010 Dec;35(12):2085-92. doi: 10.1016/j.jhsa.2010.09.019.
42. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al. The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating scleroderma-associated Raynaud's phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1661-9. doi: 10.1002/art.40123. Epub 2017 Jun 26.
43. Serri J, Legre R, Veit V, et al. Botulinum toxin type A contribution in the treatment of Raynaud's phenomenon due to systemic sclerosis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2013 Dec;58(6):658-62. doi: 10.1016/j.anplas.2011.11.001. Epub 2011 Dec 26.
44. Motegi S, Yamada K, Toki S, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: a prospective, case series study. *J Dermatol*. 2016 Jan;43(1):56-62. doi: 10.1111/1346-8138.13030. Epub 2015 Jul 15.

45. Medina S, Gomez-Zubiaur A, Valdeolivas-Casillas N, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon: a three-year follow-up study. *Eur J Rheumatol*. 2018 Dec;5(4):224-9. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.18013. Epub 2018 Oct 12.
46. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Aug;8(8):469-79. doi: 10.1038/nrrheum.2012.96. Epub 2012 Jul 10.
47. Wigley FM. Clinical practice Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26; 347(13):1001-8. doi: 10.1056/NEJMcpr013013.
48. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004 Jan;107(1-2):125-33. doi: 10.1016/j.pain.2003.10.008.
49. Stone AV, Koman AL, Callahan MF, et al. The effect of botulinum neurotoxin-A on blood flow in rats: a potential mechanism for treatment of Raynaud phenomenon. *J Hand Surg Am*. 2012 Apr;37(4):795-802. doi: 10.1016/j.jhssa.2012.01.021. Epub 2012 Mar 3.
50. Setler P. Therapeutic use of botulinum toxins: back-ground and history. *Clin J Pain*. Nov-Dec 2002;18(6 Suppl):S119-24. doi: 10.1097/00002508-200211001-00002.
51. O'Neil LM, Palme CE, Riffat F, Mahant N. Botulinum toxin for the management of Sjögren syndrome-associated recurrent parotitis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec; 74(12):2428-30. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.169. Epub 2016 Jun 18.
52. Daniel SJ, Diamond M. Botulinum toxin injection: a novel treatment for recurrent cystic parotitis Sjögren syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jul;145(1):180-1. doi: 10.1177/0194599811398596.
53. Spiera H, Asbell PA, Simpson DM. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1842-3.
54. Francis IC, Coroneo MT. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1859.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2021/30.06.2021/4.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной исследовательской работы «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (ИКБРС 0397-2020-0006).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №0397-2020-0006 «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connective tissue diseases».

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

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

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

Сажина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9797-0182>

Фармакоинформационные исследования хондропротекторов

Ли́ла А.М.^{1,2}, То́ршин И.Ю.³, Гро́мов А.Н.³, Се́менов В.А.⁴, Гро́мова О.А.³

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

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

³Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, корп. 2; ⁴Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Фармакоинформационный подход к оценке и моделированию лекарственных средств подразумевает использование современных методов интеллектуального анализа данных. Эти методы включают: 1) анализ больших данных (отбор текстов научных публикаций, поиск новых биомаркеров); 2) компьютерный анализ текстов (автоматическая классификация текстов по содержанию, выявление псевдонаучных текстов); 3) анализ метрических карт (визуализация и анализ сложных закономерностей, в том числе кластеризация) и 4) хемоинформационный анализ, включающий оценку действия лекарств на транскриптом, протеом и микробиом человека. В статье приведены примеры применения этих методов фармакоинформатики к хондропротекторам, содержащим стандартизированные формы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата.

Ключевые слова: хондропротекторы; хондроитина сульфат; Хондрогард; глюкозамина сульфат; фармакоинформатика; анализ прецедентов; алгебраический подход к распознаванию; топологическая теория распознавания.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, То́ршин ИЮ, Гро́мов АН и др. Фармакоинформационные исследования хондропротекторов. Современная ревматология. 2021;15(5):114–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-114-120

Pharmacoinformation studies of chondroprotectors

Lila A.M.^{1,2}, Torshin I.Yu.³, Gromov A.N.³, Semenov V.A.⁴, Gromova O.A.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Institute of pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow; ⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

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

³42, Vavilova Street, Build. 2, Moscow 119333, Russia; ⁴22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia

The pharmacoinformation approach to the assessment and modeling of drugs involves the use of modern methods of data mining. These methods include: 1) analysis of big data (selection of texts of scientific publications, search for new biomarkers); 2) computer analysis of texts (automatic classification of texts by content, identification of pseudoscientific texts); 3) analysis of metric maps (visualization and analysis of complex patterns, including clustering) and 4) chemoinformation analysis, including the assessment of the effect of drugs on the transcriptome, proteome and microbiome of a person. The article provides examples of the application of these methods of pharmacoinformatics to chondroprotectors containing standardized forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate.

Key words: chondroprotectors; chondroitin sulfate; Hondroguard; glucosamine sulfate; pharmacoinformatics; analysis of precedents; algebraic approach to recognition; topological recognition theory.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Lila AM, Torshin IYu, Gromov AN, et al. Pharmacoinformation studies of chondroprotectors. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):114–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-114-120

Методы фармакоинформатики позволяют получать более полную информацию о механизмах действия лекарственных средств, прогнозировать их фармакологические эффекты, в том числе результативность терапии, синергизм лекарств и риски развития побочных эффектов. В настоящей статье представлены результаты комплекс-

ных фармакоинформационных исследований хондропротекторов — хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), — повсеместно используемых в терапии остеоартрита (ОА) и других заболеваний суставов. Хотя описываемые здесь результаты исследований могут показаться клиницистам сложными для восприятия, они наглядно

иллюстрируют современные тенденции развития фармакологии и фармакогнозии.

Фармакоинформационный подход к всесторонней оценке эффектов имеющихся лекарственных средств и к разработке новых препаратов подразумевает использование следующих методов:

- *интеллектуальный анализ разнородных биомедицинских данных* (в том числе прогнозирование состояния пациента в зависимости от анамнеза, биомаркеров, приема различных лекарств и др.);
- *молекулярная фармакология и биоинформатика*, включая прогнозирование структур белок-лигандных комплексов (докинг);
- *распознавание/прогнозирование пространственной структуры и функции белков* на основе их аминокислотных последовательностей;
- *хемоинформатика* (прогнозирование фармакологических свойств молекул-лигандов на основе их молекулярной структуры);
- *автоматизированный анализ массивов биомедицинских публикаций* (десятики миллионов документов);
- *создание эффективных способов обработки сверхбольших массивов данных*, получаемых в результате исследования живых систем современными *высокопроизводительными методами* и др. (www.pharmacoinformatics.ru).

Все перечисленные методы анализа данных могут быть сгруппированы по четырем основным направлениям: 1) методы анализа больших данных (от англ. big data; отбор текстов научных публикаций, поиск новых биомаркеров); 2) методы компьютерного анализа текстов (автоматическая классификация текстов по содержанию, выявление псевдонаучных текстов); 3) методы анализа метрических карт (визуализация и анализ сложных закономерностей) и 4) методы хемоинформационного анализа, включающие оценку действия лекарств на геном, транскриптом, протеом и микробиом человека. Эти направления фармакоинформационных исследований развиваются на основе математических методов выявления скрытых закономерностей в рамках алгебраического подхода к распознаванию (научная школа академика РАН Ю.И. Журавлёва) [1]. Алгебраический подход подразумевает существование некоторых «множеств прецедентов» (обучающих выборок). Алгебраический подход следует отличать от обычных статистических методов (биостатистики и др.), используемых в основном для оценки значимости тех или иных различий в числовых показателях (параметры здоровья пациентов, количественные оценки эффективности и безопасности исследуемых препаратов, параметры химических структур молекул препаратов и др.). Методы анализа прецедентов (в частности, топологическая теория анализа признаков [2, 3], теория размеченных графов [4], метрическая [5] и комбинаторная [6] теории разрешимости [7]) позволяют разрабатывать эффективные алгоритмы для обработки, анализа и прогнозирования весьма различных данных.

Методы анализа больших данных

Современные исследования немыслимы без накопления и анализа больших массивов данных (www.bigdata-mining.ru), содержащих миллионы описаний объектов. Каждое из таких описаний, в свою очередь, характеризуется миллионами числовых показателей. Изучаемыми объектами в та-

ком случае могут являться, например: 1) тексты публикаций по биомедицине; 2) описания пациентов в рамках постгеномной парадигмы (геном, транскриптом, протеом); 3) химические формулы и структуры действующих начал лекарств; 4) структуры целевых белков в составе протеома.

Интеллектуальный анализ больших данных обуславливает необходимость разработки вычислительных методов, которые позволяют отбирать такую информацию об исследуемых объектах, которая наиболее ценна для решения задач конкретного исследования. С помощью методов анализа больших данных можно за приемлемое время проводить исчерпывающий поиск и отбор наиболее информативных предикторов состояния пациента, биомаркеров (www.trace-elements.ru), эффективных и безопасных лекарств, наиболее достоверных источников литературы и др. Математическими основами для разработки новых подходов являются топологический [2] и метрический [5] анализ разнородных признаков и метрическая теория корректности алгоритмов [8, 9].

Одним из многочисленных возможных направлений применения этих методов является *оценка клинической однородности выборок пациентов в рандомизированных исследованиях*, которые изучаются экспертами при проведении метаанализов эффектов лекарств. Общеизвестно, что процедура метаанализа подразумевает, что включаемые в него выборки являются подмножествами одной и той же генеральной совокупности и, соответственно, должны быть однородными выборками объектов (которыми служат описания пациентов, представленные в виде соответствующей таблицы данных). Поэтому результаты любого метаанализа в существенной мере зависят от адекватной оценки клинической однородности выборок пациентов. Использование неадекватных критериев оценки однородности выборок пациентов, как правило, снижает качество метаанализа, и такой метаанализ не имеет практического смысла для клинициста [10].

И наоборот, применение адекватных критериев оценки клинической однородности выборок пациентов, вошедших в метаанализ, позволяет получать клинически адекватные результаты, полезные для практического врача. Например, данные методы использовались при проведении метаанализа исследований применения препарата, содержащего стандартизированную субстанцию ХС (Хондрогад), в комплексной терапии ОА. С помощью метаанализа подтверждены значимые ассоциации между применением ХС и снижением боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p=0,042$), индекса Лекена ($p=0,0349$) и суммарного индекса WOMAC ($p=0,004$), в том числе по подразделам WOMAC функция ($p=0,0027$) и WOMAC скованность ($p=0,0462$) [11].

Методы работы с большими данными полезны для отбора и *анализа результатов постгеномных исследований*, в которых патофизиологические процессы и эффекты лекарств рассматриваются на уровне всех генов, всех РНК-транскриптов, всех белков и всех метаболитов данного организма (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика соответственно). Систематический анализ 37 постгеномных исследований ОА позволил выделить 483 гена и соответствующих этим генам белков, нарушение уровней и активности которых связано с патогенезом ОА. Релевантные белки подразделяют на три группы: 1) структурные белки соединительной ткани (СТ); 2) белки, поддерживающие активность ростовых факторов СТ; 3) белки,

способствующие ремоделированию и деградации СТ (в частности, белки, участвующие в регуляции воспаления). С помощью постгеномного анализа также выделены *эпигенетические эффекты*, связанные с патогенезом ОА (гипометилирование ДНК), что указывает на насущную необходимость использования фолатов и других витаминов группы В в терапии ОА [12].

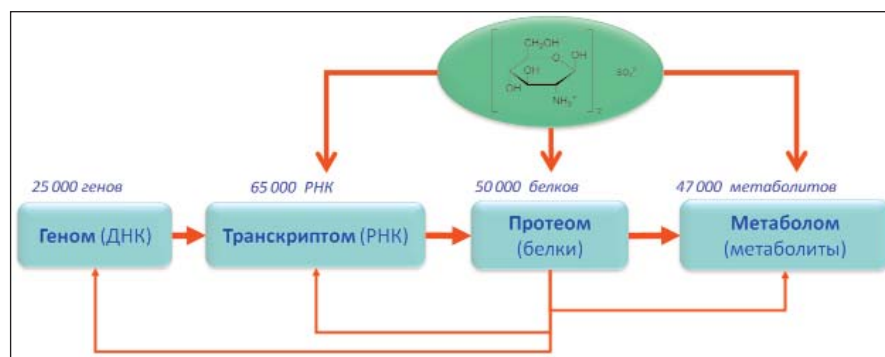
Отбор наиболее информативных предикторов необходим для *персонализации профилактики и терапии* ОА на основании данных о коморбидных патологиях, генетических полиморфизмах и микроэлементном статусе. Например, кросс-секционное исследование мультиэтнической когорты ($n=655$, средний возраст 43 ± 14 лет, 95% доверительный интервал, ДИ 29–70) показало, что с ОА коморбидны патологии с выраженным компонентом воспаления (атеросклероз, ожирение, острый инфаркт миокарда, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, энцефалопатия неуточненная, эссенциальная гипертензия, камни почек и мочеточника, язвенный колит и др.). Определено ядро коморбидности ОА, включающее пять патологий: атеросклероз, тромбоз, желчнокаменную болезнь, хроническую ишемию мозга, сахарный диабет, причем наличие двух из этих заболеваний было зафиксировано у 92% больных ОА ($n=50$) и только у 2% пациентов в контрольной группе, не имевших ОА ($n=600$), что сочеталось с чрезвычайным повышением риска развития ОА (отношение шансов 56,3; 95% ДИ 17,4–181,6; $p < 10^{-20}$). Результаты изучения 120 нуклеотидных полиморфизмов ОА показали его значимую ассоциацию с генотипами *LPL Ser447Stop CC*, *LPL N291S AA*, *NOS3 E298D GG* и *MTHFR 677 CC*, регулируемыми обмен липидов и воспаление. Найденные биомаркеры/предикторы ОА могут быть использованы для упреждающего применения ХС и ГС у пациентов с повышенным риском развития ОА [13].

Методы хемоинформационного анализа

Хемоинформационный анализ подразумевает прогнозирование эффектов экзогенных молекул на основе их химической структуры (www.chemoinformatics.ru). Важными направлениями хемоинформатики лекарств являются:

- *хемотранскриптомика* (оценка воздействия на генную экспрессию, т. е. на транскриптом человека);
- *хемопротеомика* (оценка воздействия на активность всех белков организма, т. е. на протеом);
- *хемокиномика* (оценка воздействия на активность ферментов из группы киназ, контролирующих процессы воспаления и патофизиологию опухолей);
- *хемореактомика* (эффекты молекул, направленные на реактом, т. е. совокупность всех химических реакций организма);
- *хемомикробиомика* (оценка воздействия молекул на микробиоту).

Хемоинформационный анализ основан на математическом понятии χ -графа (хемографа) — математической структуры, специально разработанной для описания химических структур молекул. Данное направление математиче-



Фармакологическая активность ГС в постгеномной парадигме
Pharmacological activity of glucosamine sulfate in the postgenomic paradigm

ских исследований открывает обширные возможности для оценки схожести молекул между собой и прогнозирования свойств молекул по их структуре [4]. Эти методы были применены для хемоинформационных исследований эффектов ГС в постгеномной парадигме (см. рисунок). В частности, были проведены хемореактомный, хемотранскриптомный, хемокиномный и хемомикробиомный анализы ГС.

Хемореактомный анализ ГС позволил оценить степень синергизма комбинаций ГС с различными нестероидными противовоспалительными препаратами — НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, целекоксиб, эторикоксиб). Было показано, что декскетопрофен и в меньшей степени кеторолак могут наиболее эффективно усиливать противовоспалительные свойства ГС. Для использования на практике предложен следующий подход: на 1-й неделе лечения для быстрого устранения болевого синдрома назначается наиболее эффективная комбинация (ГС + декскетопрофен или ГС + кеторолак), после чего можно использовать комбинации ГС с такими НПВП, которые вызывают минимальные побочные эффекты при длительном применении [14]. Хемореактомный анализ также выявил, что антитромботические эффекты ГС могут быть в среднем всего в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП, в частности ацетилсалициловой кислоты [15].

Хемотранскриптомный анализ был проведен для оценки влияния ГС на транскрипцию в фибробластах человека линии FIBRNPС. Значимые дозозависимые эффекты ГС в отношении транскрипции были установлены для 4431 из 12 700 аннотированных генов человека. ГС существенно снижал экспрессию генов, кодирующих факторы воспаления (100 генов), и генов, вовлеченных в деление клетки (66 генов). ГС модулировал экспрессию генов, участвующих в восстановлении хряща и кости (снижена экспрессия 133 генов и повышена экспрессия 188 генов), способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, ответственных за поддержание кардиопротекции (134 гена), нейропротекции (110 генов), активизацию процессов детоксикации (91 ген) и антибактериального/антивирусного иммунитета (58 генов). Полученные оценки изменений транскрипции генов указывают на перспективы использования ГС у пациентов, страдающих патологией хряща в сочетании с другими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, инфекционные процессы, заболевания печени и почек и др.) [16].

Сопоставление результатов хемотранскриптомного анализа ГС с результатами хемопротеомного анализа показало, что ГС влияет на снижение не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF- κ B (*NFKB2*, *TNFRSF1B*, *PYCARD*, *TRAF2*, *TNFSF12* и др.), но и на активность белков протеома, осуществляющих передачу сигнала в провоспалительном сигнальном каскаде NF- κ B (*CD44*, *TLR4*, *ICAM1*, *NF- κ B*, *JAK/STAT* и др.). Такое комплексное противовоспалительное действие ГС является патогенетическим при лечении не только ОА, но и сопутствующих ему заболеваний [17].

Хемокиномный анализ важен, потому что многие из киназ человека являются таргетными белками новейших противоопухолевых и противовоспалительных препаратов (иматиниб, сорафениб, gefitinib, эрлотиниб и др.). За последние 20 лет именно кином человека, представленный ферментами-киназами, стал основным объектом выбора таргетных белков для дизайна перспективных лекарств. Так, 37 ингибиторов киназ уже являются известными препаратами, а более 250 молекул-кандидатов проходят стадию клинических испытаний. Дозозависимый хемокиномный анализ воздействия ГС на активность 297 киназ человека показал, что ГС может ингибировать активность 31 киназы человека. Подавление активности киназ MAP3K3, PDPK1, IKK ϵ соответствует альтернативным путям ингибирования NF- κ B. Например, киназа PDPK1 активирует киназы PKB/AKT1, PRKCD, PRKCZ, передачу сигналов через каскад NF- κ B и пролиферативные процессы. Ингибирование молекулой ГС киназы PDPK1 соответствует повышению противоопухолевого иммунитета [18].

ГС, ингибируя активность циклинзависимых киназ CDK4, CDK6 и др., способствует торможению гиперпролиферативных процессов, а подавляя активность киназ CHEK1, Src и PRKCD, — усилению апоптоза опухолевых клеток. Получены кривые дозозависимого снижения уровня провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α (ФНО α) — и повышения концентрации противовоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 10 — под действием ГС [18].

Хеомикробиомный анализ ГС был проведен в сравнении с НПВП (диклофенак, ацетилсалициловая кислота) и тремя пребиотиками (лактоза, лактулоза, фруктоза). В среднем по репрезентативной выборке микробиоты человека (38 бактерий-комменсалов) профиль действия ГС на микробиом был весьма близок к профилю действия лактозы (площадь под кривой роста бактерий $\sim 0,23 \pm 0,18$). Хеомикробиомный анализ молекул по отношению к 120 болезнетворным микроорганизмам показал, что диклофенак в большей степени поддерживал рост патогенной флоры: минимальная ингибирующая концентрация для диклофенака была выше ($35 \pm 1,4$ мкг/мл), чем для ГС ($16 \pm 1,5$ мкг/мл). Иначе говоря, ГС может ингибировать болезнетворные бактерии микробиома, что будет снижать воспаление в желудочно-кишечном тракте [19].

Метод анализа метрических сгущений и метрических карт

При анализе больших данных, даже при условии отбора наиболее информативных признаков/предикторов, получающиеся описания исследуемых математических объектов (данные пациентов, химические формулы, тексты статей и др.) включают десятки, сотни или тысячи отобранных при-

знаков. Эти признаки, как правило, вовлечены в сложные взаимодействия между собой. Для визуализации и последующего анализа таких сложных взаимодействий используются методы построения и анализа метрических карт [5, 9].

Существуют два вида метрических карт: метрическая карта признаков и метрическая карта объектов. На *метрической карте признаков* каждый признак/показатель/предиктор представлен в виде точки на плоскости. При этом расстояние между двумя такими точками на плоскости карты пропорционально степени взаимодействия между соответствующими показателями: чем ближе точки, тем *сильнее взаимодействие*. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте признаков отражают степень корреляции между группами показателей. На *метрической карте объектов* каждый из исследуемых объектов также выглядит как точка на плоскости, а расстояние между точками соответствует степени схожести объектов — чем ближе точки, тем *больше схожесть*. Метод метрических карт используется для решения различных задач в фармакоинформационном анализе. Во-первых, метрические карты признаков являются наглядным и полезным для эксперта инструментом анализа больших массивов текстов научных исследований, о чем будет сказано ниже. Во-вторых, обе разновидности метрических карт могут с успехом применяться для анализа состава препаратов ХС.

Например, при проведении сравнительного количественного анализа состава шести хондропротекторов на основе ХС были изучены профили микроэлементного состава препаратов, включающие 72 элемента таблицы Д.И. Менделеева [20]. Таким образом, каждый препарат описывался 72 числовыми признаками, соответствующими содержанию каждого из химических элементов. Исследованные образцы существенно отличаются друг от друга по суммарному и индивидуальному содержанию серы, токсичных и условно-токсичных микроэлементов.

Анализ метрической карты признаков (т. е. химических элементов) показал наличие трех кластеров элементов, содержание которых коррелировало в исследованных экстрактах: Na-кластер, C-Cl-N-кластер и Ca-Mg-K-кластер. Выделение этих кластеров позволило провести систематический анализ всего массива корреляций между содержанием различных элементов в исследованных образцах препаратов ХС.

На основании полученных профилей элементного состава препаратов ХС была построена соответствующая метрическая карта объектов (т. е. препаратов ХС), отражающая степень схожести их элементного состава. Анализ этой метрической карты показал наличие кластера более стандартизированных препаратов (ХС-1, ХС-3, ХС-4) и наличие «внекластерных» препаратов (ХС-6, ХС-5 и ХС-2), характеризовавшихся существенным разбросом микроэлементного состава. Данный факт позволил сделать весьма важный вывод: элементный состав (следовательно, и степень очистки, и определенные стадии производства экстрактов) сопоставимы в случае экстрактов ХС-1 (Хондрогард), ХС-3, ХС-4. Различия в микроэлементном составе тесно взаимосвязаны с другими показателями состава и качества стандартизации препаратов ХС (содержание белковых примесей, процент ХС, степень сульфатирования и др.), что неизбежно отразится на клинических результатах их применения [20].

Методы компьютерного анализа текстов научных публикаций

Среди перечисленных выше математических методов фармакоинформатики (анализ больших данных, анализ текстов, метод метрических карт, хемоинформационный анализ) методы компьютерного анализа текстов биомедицинских публикаций наиболее востребованы. При анализе той или иной проблемы (например, влияния ХС/ГС на почки, печень, систему гемостаза, мышцы, опухолевый риск и т. п.) каждый раз возникает необходимость детального анализа нескольких тысяч публикаций.

Методы компьютерного анализа текстов основаны на решении трех взаимосвязанных математических задач: 1) точная и высокопроизводительная классификация текстов; 2) нахождение наиболее информативных терминов, отличающих публикации из заданной выборки; 3) выявление лингвистических маркеров манипуляции сознанием читателя. Решение первой задачи позволяет выделить публикации, наиболее релевантные заданной теме исследования, второй задачи — устанавливать наиболее характерные отличия тематики текстов на заданную тему, третьей задачи — выявлять потенциально лженаучные тексты. В целом применение этих методов компьютерного анализа текстов в контексте фармакоинформационных исследований существенно расширило понимание фундаментальных и клинических аспектов фармакологии ХС и ГС. Рассмотрим некоторые из полученных таким образом результатов.

Систематический компьютерный анализ 2093 публикаций, касающихся влияния ХС/ГС на функцию почек и других органов мочевыделительной системы, позволил оценить перспективы применения ХС и ГС у пациентов с патологией почек и мочевыделительной системы [21]. В результате анализа было установлено, что 75 из 147 наиболее информативных терминов встречались значимо чаще (в 5–800 раз; $p < 0,05$ для каждого из 75 терминов) в выборке публикаций о ХС/ГС, чем в контроле. Результаты анализа метрической диаграммы позволяют утверждать, что нарушения метаболизма ХС и глюкозамина наблюдаются при цистите, инфекциях мочевыводящих путей, уrolитиазе и формировании диабетической нефропатии. Помимо ингибирования провоспалительного каскада NF-κB, ХС/ГС способствуют восполнению дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибируют синтез провоспалительного оксида азота в макрофагах, модулируют активность процессов О-гликозилирования. Таким образом, применение стандартизированных форм ХС/ГС у пациентов с ОА может положительно влиять на функцию почек и мочевыводящих путей [21].

Систематический анализ 42 051 публикации установил, что нарушения метаболизма ХС и глюкозамина характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств и нейропсихической патологии (шизофрении, аффективных расстройств). Результаты экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования ХС и ГС в терапии ишемических и нейродегенеративных заболеваний [22].

Систематический компьютерный анализ *противоопухолевых эффектов* ХС/ГС свидетельствует о том, что ХС и ГС проявляют схожее противоопухолевое действие, снижая хроническое воспаление (прежде всего посредством ингибирования каскада ФНОα/NF-κB/CD44) и способствуя за-

пуску процессов апоптоза опухолевых клеток. Модулируя процесс О-гликозилирования клеточных белков, ГС содействует уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, циклооксигеназы 2, ингибированию сигнальных путей PI3K/AKT и пролиферации клеток. Молекулы ХС стимулируют апоптоз опухолевых клеток, подавляют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и активность матриксных металлопротеиназ, что указывает на перспективность использования стандартизированных субстанций ХС/ГС для долговременной профилактики опухолевых заболеваний [23].

С помощью систематического компьютерного анализа выявлены *антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты* ГС и ХС. Основным молекулярным механизмом антитромботических эффектов ХС/ГС является активация рецептора CD44, что приводит к снижению экспрессии NF-κB в тромбоцитах. Антитромботические эффекты ХС/ГС обусловлены ингибированием: 1) собственно агрегации тромбоцитов; 2) адгезии и рецепторов активации тромбоцитов; 3) эндогенного синтеза тромбосанов; 4) коагуляции посредством снижения активности факторов свертывания крови, в том числе фактора X [24, 25].

С использованием описанных методов компьютерного анализа текстов были проведены и многие другие систематические анализы, позволяющие существенно уточнить фармакологические свойства ГС и ХС. Регулируя активность цитокинов, синтез IgA, миграцию лейкоцитов, ГС может оказывать положительное влияние при патологии СТ [26]. Систематический анализ 31 992 публикаций, посвященных *саркопении*, позволил сформулировать молекулярные механизмы воздействия ХС и ГС на патофизиологию этого заболевания [27]. Как было показано, хотя в названии вещества «глюкозамин» присутствует корень «глюко-», данное вещество не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности и может быть использовано у пациентов с *сахарным диабетом* [28].

Систематические компьютерные анализы позволили описать молекулярно-физиологические механизмы действия ХС *при экстремальных и протрузиях межпозвоночных дисков* [29]. Ингибирование NF-κB посредством ХС может замедлять формирование и рост *атеросклеротических бляшек*, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления [30]. ХС повышает активность факторов роста и уменьшает воспалительную деструкцию СТ (подавление секреции гистамина, провоспалительных хемокинов, толл-рецепторов и каскада NF-κB через воздействие на рецептор CD44) и может использоваться в терапии недифференцированной дисплазии СТ [31].

Заключение

Применение хондропротекторов на основе стандартизированных субстанций ХС и ГС при ОА дает хорошие клинические результаты, подтверждаемые метаанализами. Фармакоинформационные исследования установили, что эффекты таких препаратов не ограничиваются сугубо хондропротекцией. Например, хемоинформационные исследования ГС позволили провести комплексную оценку его действия и на транскриптом, протеоме и микробиоме человека. Фармакоинформационные исследования, проведенные с

использованием современных методов компьютерного анализа текстов, выявили противовоспалительный, противоопухолевый, антисклеротический, антитромботический, нефро-, гепато- и нейропротективный аспекты действия

препаратов на основе стандартизированных субстанций ХС и ГС. При этом такие препараты не оказывают негативного влияния на обмен глюкозы и могут назначаться пациентам с сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды Московского физико-технического института. 2011; 3(4):45-54. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria of local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Trudy Moskovskogo fiziko-tekhnicheskogo instituta*. 2011;3(4): 45-54. (In Russ.)].
2. Torshin IYu., Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577-87.
3. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4): 654-67.
4. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs. Part 1: Fundamentals of Modern Chemical Bonding Theory and the Concept of the Chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
5. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26:274-84.
6. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2011;21:652-62.
7. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(1):16-28.
8. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(319-27).
9. Torshin, I.Y., Rudakov, K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26:483-96.
10. Торшин ИЮ, Громова ОА, Кобалава ЖД. Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и метаанализ клинически однородных исследований. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(1):36-43. [Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. On the errors of meta-analyses of the cardiovascular effects of omega-3 PUFA. Part 2. Data mining and meta-analysis of clinically homogeneous studies. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(1):36-43. (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрокард. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies on the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4): 18-29. (In Russ.)].
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. Современная ревматология. 2021;15(1):136-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Standardised Forms of Chondroitin Sulfate as a Pathogenetic Treatment of Osteoarthritis in the Context of Post-Genomic Studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):136-43. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-1-136-143
13. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):28-39. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Prospects of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and trace element status. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):28-39. (In Russ.)].
14. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018;12(2):36-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2): 36-43. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129-34. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134
16. Торшин ИЮ, Громова ОА, Наумов АВ, Ли́ла АМ. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. Русский медицинский журнал. 2019;1(1):2-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Naumov AV, Lila AM. Chemo transcriptomic analysis of the glucosamine sulfate molecule in the context of postgenomic pharmacology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;1(1):2-9. (In Russ.)].
17. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129-36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
18. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Таргетное действие глюкозамина сульфата при сочетании остеоартрита и опухолевой патологии. Русский медицинский журнал. 2019;(6):23-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Targeted effect of glucosamine sulfate in the combination of osteoarthritis and tumor pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019; (6):23-30. (In Russ.)].
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Наумов АВ, Максимов ВА. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(3):270-82. [Gromova OA, Torshin IYu, Naumov AV, Maksimov VA. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(3):270-82. (In Russ.)].
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):40-52. [Gromova OA, Torshin IYu, Zaichik BTs, et al. About the differences in the standardization of medicines based on extracts of chondroitin sulfate. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):40-52. (In Russ.)].
21. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Лиманова ОА,

- Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. 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. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):23-34. (In Russ.)].
22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):137-43. [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143
23. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. Русский медицинский журнал. 2019;(4):4-10. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Systematic analysis of studies of antitumor effects of chondroprotectors glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(4):4-10. (In Russ.)].
24. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА и др. Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата. Современная ревматология. 2019;13(3):135-41. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. On the anticoagulant and antiaggregatory proper-
- ties of a glucosamine sulfate molecule. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):135-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-135-141
25. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. Русский медицинский журнал. 2020;(7):44-8. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2020;(7):44-8. (In Russ.)].
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44 (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
27. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
28. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентно-
- стью к инсулину. Consilium medicum. 2019;21(4):2-30. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. About the safety of the use of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium medicum*. 2019;21(4):2-30. (In Russ.)].
29. Лила 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 chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
30. Лила АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(2):184-91. [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worth rethinking the positive experience of using chondroitin sulfates for atherosclerosis obtained half a century ago? *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(2):184-91. (In Russ.)].
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):154-62. [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.08.2021/22.09.2021/25.09.2021

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-07-00356.

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.

Thy work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research 19-07-00356.

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.

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

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>

Семенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях

Принципиально важной задачей современной фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) является существенное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, максимально быстрое и полное устранение наиболее неприятных проявлений болезни, восстановление функции и работоспособности. Обсуждению этой проблемы было посвящено совещание, в котором приняли участие специалисты в области терапии различных ИВЗ: академик РАН, д.м.н., профессор Е.Л. Насонов, д.м.н., профессор А.М. Лапа, д.м.н. В.Н. Амирджанова, д.м.н. А.Е. Каратеев, д.м.н. Т.В. Коротаева, д.м.н. О.В. Князев, д.м.н. Т.А. Лисицына, к.м.н. М.М. Хобейш, к.м.н. Е.С. Филатова.

Одним из центральных вопросов стало обсуждение необходимости использования при анализе результатов терапии ИВЗ (ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза и воспалительных заболеваний кишечника) такого показателя, как оценка исходов лечения самим пациентом (*patient's reported outcomes*, PROs). Необходимость его применения связана с тем, что принципиальной целью лечения современными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) является не только достижение низкой активности или ремиссии ИВЗ, но и максимальное улучшение общего состояния и КЖ пациентов. Поэтому такие проявления ИВЗ, как боль, утомляемость, нарушение функции, депрессия и тревога и др., должны обязательно анализироваться в процессе лечения. Развитие этих симптомов определяется основным иммунопатологическим процессом и связано в том числе с системной гиперпродукцией ряда провоспалительных цитокинов. Современные БПВП: ингибиторы Янус-киназы (JAK), в частности тофацитиниб, способны непосредственно блокировать воздействие цитокинов на клетки (подавляя внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT), быстро и эффективно устранять боль, утомляемость и нарушение функции. Применение ингибиторов JAK представляется особенно целесообразным у больных с ИВЗ с высокой воспалительной активностью и выраженными клиническими проявлениями.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; ревматоидный артрит; псориатический артрит; псориаз; язвенный колит; *patient's reported outcomes* (PROs); ингибиторы JAK; тофацитиниб.

Для ссылки: Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127

Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases

A fundamentally important task of modern pharmacotherapy of immunoinflammatory diseases (IID) is a significant improvement in the quality of life (QOL) of patients, the fastest and most complete elimination of the most unpleasant manifestations of the disease, restoration of function and working capacity. Specialists in the therapy of various IID took part in panel dedicated to the discussion of this problem: Professor E.L. Nasonov, PhD., member of the Academy of Science; Professor A.M. Lila, PhD; V.N. Amirjanova, PhD; A.E. Karateev, PhD; T.V. Korotaeva, PhD; O.V. Knyazev, PhD; T.A. Lisitsyna, PhD; M.M. Hobeish, PhD; E.S. Filatova, PhD.

One of the central issues was the discussion of the need to use the patient's reported outcomes (PROs) indicator in analyzing the results of IID therapy (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and inflammatory bowel disease). The need for its use is due to the fact that the principal goal of treatment with modern disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is not only to achieve low activity or remission of IID, but also to maximize the general condition and QOL of patients. Therefore, such manifestations of IID as pain, fatigue, dysfunction, depression and anxiety, etc., must be analyzed in the course of treatment. The development of these symptoms is determined by the main immunopathological process and is associated, among others, with systemic overproduction of a number of pro-inflammatory cytokines. Modern DMARDs: Janus kinase (JAK) inhibitors, in particular tofacitinib, are capable of directly blocking the effect of cytokines on cells (suppressing the intracellular JAK / STAT signaling pathway), quickly and effectively eliminating pain, fatigue and dysfunction. The use of JAK inhibitors seems to be especially appropriate in patients with IID with high inflammatory activity and severe clinical manifestations.

Key words: immune-inflammatory diseases; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; psoriasis; ulcerative colitis; *patient's reported outcomes* (PROs); JAK inhibitors; tofacitinib.

For reference: Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127

В последние годы возможности терапии тяжелых, быстро инвалидизирующих иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) существенно расширились. Ранняя диагностика, постоянный контроль состояния больных в процессе лечения, оптимизация применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), широкое использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовос-

палительных препаратов (тсБПВП) обеспечивают достижение ремиссии или низкой активности болезни у большинства пациентов с данной патологией [1].

Принципиально важной задачей современной фармакотерапии ИВЗ становится существенное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, максимально быстрое и полное устранение наиболее неприятных проявлений болезни, восстановление функции и работоспособности. Обсужде-

нию этой проблемы было посвящено совещание, в котором приняли участие специалисты в области терапии различных ИВЗ: академик РАН, профессор Е.Л. Насонов, д.м.н., профессор А.М. Лиля, д.м.н. В.Н. Амирджанова, д.м.н. А.Е. Каратеев, д.м.н. Т.В. Коротаева, д.м.н. О.В. Князев, д.м.н. Т.А. Лисицына, к.м.н. М.М. Хобейш, к.м.н. Е.С. Филатова.

К сожалению, оценка результатов терапии ИВЗ лишь на основании стандартных показателей активности, таких как DAS28, DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis), PASI (Psoriasis Activity and Severity Index), шкала Мейо, не всегда позволяет определять динамику самочувствия пациентов. Так, J.S. Smolen и соавт. [2] в статье, посвященной несоответствию оценки результатов лечения ревматоидного артрита (РА) пациентом и врачом, пишут: «Важно, что пациенты, оценивая активность РА, в первую очередь концентрируются на боли и скованности, а врачи — на воспаленных суставах и С-реактивном белке или скорости оседания эритроцитов». В серии работ показано, что даже при достижении ремиссии или низкой активности ИВЗ у 10–30% больных сохраняются боль, утомляемость и признаки депрессии [3–7].

Данный факт заставляет рассматривать динамику наиболее распространенных и неприятных симптомов, существенно влияющих на КЖ пациентов, как один из принципиально важных аспектов оценки результатов лечения ИВЗ. Это стало основанием для широкого внедрения в протоколы рандомизированных клинических исследований (РКИ) и рутинную клиническую практику оценки исходов лечения самим пациентом (*patient's reported outcomes, PROs*), включая такие проявления, как боль, утомляемость, нарушение функции, психические расстройства (депрессия и тревожность) и общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) [8].

Применение PROs

В последние годы использование PROs расширилось. В частности, метаанализ 250 исследований БПВП при РА показал, что оценка функции проводилась в 68,0% случаев, боли — в 40,0%, ООСЗ — в 49,2%, КЖ — в 18,4% и утомляемости — в 14,4% [9]. Эксперты GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) и OMERACT (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials) отметили, что при анализе эффекта терапии при псориатическом артрите (ПсА) акценты смещаются в сторону проявлений болезни, влияющих на самочувствие пациентов. Так, с 2006 по 2016 г. стали чаще использоваться такие показатели, как выраженность патологии опорно-двигательного аппарата (периферический артрит, энтезит, дактилит и поражение позвоночника), кожные проявления (псориаз кожи и онихопатия), боль, ООСЗ, физическая функция, КЖ, усталость и системное воспаление [10]. Представленные в 2021 г. рекомендации экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) также поддерживают включение PROs в повседневную практику ведения больных с ИВЗ для более целостного и ориентированного на пациента подхода к лечению с целью повышения его эффективности.

Общие проявления болезни существенно влияют на КЖ пациентов с псориазом. Как показал опрос 1221 больного ПсА и псориазом, проведенный в Дании, Норвегии и Швеции (исследование NORAPP), среди наиболее важных признаков болезни были названы нарушение функции, инсомния, депрессия и тревога. При этом 31,5% пациентов были не удовлетворены результатом лечения метотрексатом

(МТ), а 17,3% — ГИБП [11]. Неудовлетворенность терапией ГИБП у пациентов с псориазом была выше — 30,4%. По мнению экспертов, при обследовании таких больных в клинической практике, помимо оценки тяжести кожных проявлений, необходимо учитывать нарушение функции, боль в суставах, коморбидность, переносимость назначенных препаратов и бремя расходов на их приобретение [12].

Проблемы, связанные с сохранением симптомов колита при эндоскопической ремиссии язвенного колита (ЯК), были отмечены в метаанализе пяти исследований (n=2132). Лишь 40% лиц с эндоскопической ремиссией (эндоскопический счет Мейо 0–1) имели нормальную частоту стула [13]. По данным других работ, 23,5% этих пациентов продолжают испытывать симптомы раздраженного кишечника, депрессию и тревожность [14].

В последнее время при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) стали оценивать такие PROs, как частота стула и КЖ, с этой целью используют опросник для определения качества жизни пациентов с ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ). Однако, согласно метаанализу 83 исследований (n=17 737), выполненных преимущественно после 2006 г., мониторинг PROs проводился только в 29,4% работ [15].

Связь хронической боли с иммунным воспалением

Развитие хронической боли, утомляемости и психоэмоциональных расстройств при ИВЗ связано с основным иммунопатологическим процессом. Разрушение высококодифференцированных клеток и межклеточного матрикса, вызванное воздействием аутоантител, иммунных комплексов и медиаторов воспаления, приводит к образованию аллогенов (брадикинина, серотонина, гистамина и др.), а также молекулярного паттерна повреждения (Damage-associated molecular patterns, DAMP), содержащего белки теплового шока, продукты распада ДНК и протеинов, свободные жирные кислоты, ионы K^+ и Ca^{2+} и др. Эти вещества активируют периферические ноцицепторы, вызывая ощущение боли, а также усиливают местную воспалительную реакцию, стимулируя хемотаксис макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Клетки воспалительного ответа синтезируют медиаторы воспаления: простагландин (ПГ) E_2 , лейкотриен V_4 , фактор роста нервов, Р-селектин, брадикинин и др., цитокины: (интерлейкин) ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон γ и др., а также хемокины: CXCL8, CCL2-5, CCL11, CXCL10 и др., вызывающие нарастающую сенситизацию болевых рецепторов, что приводит к периферической гипералгезии и усилению болевой афферентации [16]. Ключевую роль при этом играет гиперпродукция цитокинов. Например, ИЛ6, концентрация которого значительно повышается при системном иммунном процессе, после взаимодействия с клеточным рецептором ИЛ6R и гликопротеином g150, а также активации внутриклеточного сигнального пути (ВСП) JAK/STAT, «включает» экспрессию генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления (гены компонентов циклооксигеназы — ЦОГ2, —матриксной ПГЕ $_2$ -синтазы и металлопротеиназ). При этом ИЛ6 оказывает влияние на ноцицептивную систему на уровне не только периферических болевых рецепторов, но и вышележащих отделов нервной системы, передавая воспалительный сигнал через гематоэнцефалический барьер при

взаимодействии с эндотелиальными клетками и нейроглией [17, 18].

Центральная сенситизация и психоэмоциональные нарушения при ИВЗ

Принципиальное значение в развитии хронической боли при ИВЗ имеет феномен центральной сенситизации (ЦС). Длительная болевая афферентация приводит к накоплению в периневральном пространстве ионов и нейромедиаторов, которые вызывают активацию ряда потенциал- и лигандзависимых клеточных рецепторов (TRPV1, NMDA, P2X3 и др.), открытие связанных с ними ионных каналов и изменение трансмембранного потенциала нейронов, что значительно ослабляет действие последних и снижает болевой порог. Реакция нейроглии стимулирует ноципластические изменения: длительная активация болевых нейронов вызывает процесс «асептического нейронального воспаления», сопровождающийся продукцией различных медиаторов и нейротрофинов. Следствием ЦС являются гипералгезия и аллодиния, а также стойкая активация центров мозга, отвечающих за эмоциональные переживания и поведенческие реакции [16–18].

Как было отмечено выше, значительную роль в формировании ЦС играет системное повышение уровня цитокинов (ИЛ6, ИЛ1, ФНО α), способных прямо (транс-сигналинг) и опосредованно воздействовать на нейроглию и нейроны ноцицептивной системы. Кроме этого, гиперпродукция цитокинов оказывает влияние на соматосенсорную и нейроэндокринную системы. Возникающие при этом нарушения в серотонинергической системе и оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники (в частности, дисбаланс синтеза мелатонина, кортикотропин-рилизинг-фактора и адренокортикотропного гормона) лежат в основе развития таких проявлений ИВЗ, как депрессия, слабость и инсомния [16–19].

Согласно количественной оценке результатов проведенных исследований, у больных РА депрессия по критериям PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) отмечается в 38,8% случаев, по опроснику HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) >8 и >11 – в 34,2 и 14,2% соответственно, большое депрессивное расстройство – в 16,8% [20]. У пациентов с ПсА частота клинически выраженной депрессии составляет 9–22%, тревожности 15–30% [21], тогда как при ВЗК эти нарушения выявляются в 25,2 и 32,1% соответственно [22].

Имеется четкая ассоциация между уровнем системного воспаления и психоэмоциональными нарушениями. Это демонстрирует метаанализ 107 исследований, в которых было проведено сравнение концентрации цитокинов и СРБ у 5163 больных депрессией и 5083 здоровых лиц. Так, концентрация ИЛ6 была значимо выше у лиц, страдавших депрес-

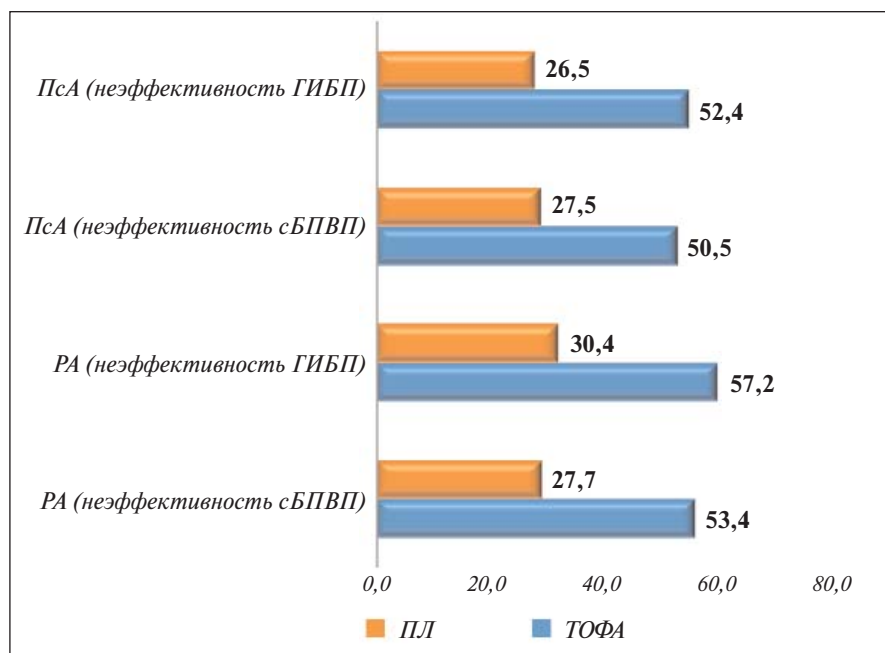


Рис. 1. Уменьшение боли >20% через 3 мес при использовании ТОФА 5 мг 2 раза в день у пациентов с РА и ПсА с предшествующей неэффективностью сБПВП или ГИБП (иФНО α); адаптировано из [27]), % пациентов. Здесь и на рис. 2: ПЛ – плацебо
Fig. 1. Reduction of pain >20% after 3 months with the use of TOFA 5 mg 2 times a day in patients with RA and PsA with previous ineffectiveness of synthetic DMARDs or biologic DNARDs (iFNO α); adapted from [27]), % of patients. Here and in Fig. 2: PL – placebo

сией: размер эффекта (g) составил 0,61 (95% доверительный интервал, ДИ 0,39–0,82; $p < 0,0001$). Сходный результат был получен в отношении ФНО α , ИЛ1 α и ИЛ1 β , а также СРБ [23]. При этом препараты, подавляющие активность ИЛ6, значимо уменьшали симптомы депрессии, что было показано в метаанализе 18 исследований ($n = 10\,743$), в которых изучалась эффективность ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6), ФНО α (иФНО α), ИЛ12/23, CD20, ЦОГ2, BLyS (B-lymphocyte stimulator) и p38/MAPK14 (Mitogen-activated protein kinase 14). Результат был наиболее высок для иИЛ6: SMD (Standardised Mean Difference) – 0,8 (95% ДИ 0,72–1,41). Интересно, что иФНО α таким действием не обладали: SMD – 0,30 (95% ДИ –0,08–0,67) [24].

Усталость – характерное проявление ИВЗ, во многом определяющее общее плохое самочувствие и значительное ухудшение КЖ. Причиной усталости является системное воспаление, которое сопровождается психоэмоциональными и нейроэндокринными нарушениями, инсомнией, снижением уровня кортизола и гормонов щитовидной железы, а также биомеханическими нарушениями и саркопенией. Усталость и повышенная утомляемость отмечаются примерно в 75% случаев при РА и примерно в 50% при ПсА (28% пациентов оценивают их как выраженные) [25, 26].

Ингибитор JAK тофацитиниб: устранение основных симптомов ИВЗ

Применение современных БПВП обеспечивает эффективное подавление аутоиммунного и иммунновоспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза ИВЗ. Терапия ГИБП и тсБПВП позволяет не только добиться низкой активности или ремиссии заболевания, но и существенного

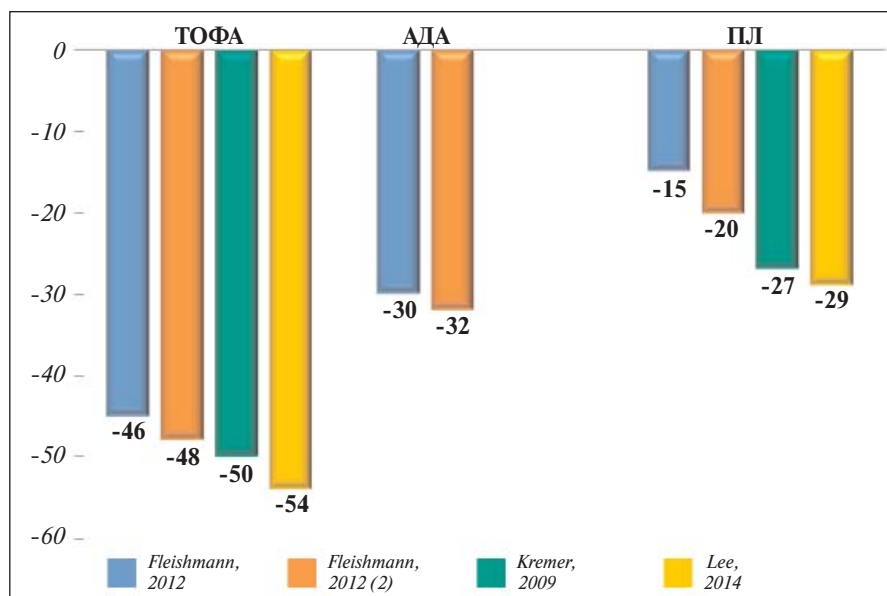


Рис. 2. Снижение интенсивности боли через 3 мес при использовании монотерапии ТОФА 5 мг 2 раза в день, АДА 40 мг 1 раз в 2 нед и ПЛ у пациентов с РА (метаанализ 12 РКИ); адаптировано из [28], % пациентов

Fig. 2. Reduction of pain intensity after 3 months with the use of TOFA monotherapy 5 mg 2 times a day, ADA 40 mg 1 time in 2 weeks and PL in patients with RA (meta-analysis of 12 RCTs); adapted from [28], % of patients

уменьшения выраженности наиболее неприятных симптомов, улучшения функциональной способности и КЖ пациентов. В этом плане большой интерес представляет использование ингибиторов JAK, блокирующих ВСП JAK₁₋₃/STAT₁₋₆ и препятствующих развитию провоспалительного действия целой группы цитокинов. Ингибиторы JAK предупреждают цитокин-опосредованную экспрессию генов, ответственных за синтез медиаторов и клеточных рецепторов, играющих ключевую роль в развитии боли, ЦС и формировании психоэмоциональных нарушений. Поэтому тсБПВП демонстрируют хороший и быстрый эффект в отношении PROs, в частности интенсивности боли, утомляемости и функциональной способности [1, 16]. Так, терапия ингибитором JAK тофацитинибом (ТОФА) позволяет достичь низкой активности и ремиссии у пациентов с РА, ПсА и ЯК и оказывает положительное влияние на PROs. В частности, ТОФА обладает выраженным анальгетическим действием, что было отмечено в метаанализе серии РКИ, включавших больных РА и ПсА с предшествовавшей неэффективностью сБПВП или иФНОα (ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Step, OPAL Broaden, OPAL Beyond; рис. 1). В среднем уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группах ТОФА составило от 21,7 до 27,2 мм, в группах плацебо — от 7,7 до 10,5 мм ($p < 0,001$) [27].

Было показано, что при РА монотерапия ТОФА 10 мг/сут более эффективна, чем использование адалимумаба (АДА) 40 мг/нед. Так, среднее снижение интенсивности боли через 12 нед при терапии ТОФА достигало 46–54%, а АДА — 30–32% (рис. 2). Аналогичный результат отмечался в отношении функциональных нарушений: динамика HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) при применении ТОФА 10 мг/сут составила 35–60%, АДА — 24% [28].

Результаты суммарного анализа данных трех РКИ (ORAL Scan, ORAL Standart и ORAL sync) выявили, что назначение ТОФА в комбинации с сБПВП при РА обеспечивало минимальное клинически значимое улучшение функции (HAQ-DI) у 66,8% больных и уменьшение утомляемости у 55,5% (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F — шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний — усталость) [29].

В исследовании OPAL Beyond, включавшем 442 больных ПсА, ТОФА 10 мг/сут по эффективности не уступал АДА 40 мг/нед: динамика боли в группах ТОФА, АДА и плацебо через 12 нед составила по ВАШ –21,5, –21,9 и –10,2 мм, по HAQ-DI — –0,35, –0,38 и –0,18 и по шкале FACIT-F — 7, 6 и 3,3 соответственно [30].

Действие ТОФА развивалось очень быстро. По данным двух РКИ, у больных РА через 2 нед применения этого препарата в качестве монотерапии или в комбинации с сБПВП интенсивность боли по ВАШ снизилась

на 12 и 17 мм, тогда как в группе плацебо — лишь на 7,5 и 8 мм [31]. При ПсА уменьшение боли >30% через 2 нед приема ТОФА было достигнуто более чем у 30% пациентов [32].

Эффективность ТОФА при лечении бляшечного псориаза подтверждена в метаанализе 6 РКИ ($n = 5204$). К 16 нед применения ТОФА в дозе 5 и 10 мг дважды в день 44,0 и 59,1% больных соответственно оценивали состояние кожи как «чистая» и «почти чистая», а в группе плацебо таких пациентов в целом было лишь 10,0%. Оценка PASI75 была достигнута у 43,1; 59,4 и 8,9% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Важно, что такие показатели как DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни) ≤ 1 и ISI (Itch Severity Item — индекс выраженности зуда) ≤ 1 , относящиеся к PROs, гораздо чаще достигались на фоне ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в день (27,7 и 44,3% и 43,0 и 60,9% соответственно), чем плацебо (5,3 и 10,5% соответственно) [33].

Хорошие результаты получены при лечении ТОФА у пациентов с ЯК. По данным метаанализа 28 РКИ, через 6 мес терапии частота ремиссии составила 32,3%, через 12 мес — 38,0% [34]. При этом наблюдалось существенное улучшение как общего состояния больных, так и КЖ. Исследование OStAVE Induction 1 и 2, в котором участвовали 905 пациентов с ЯК, получавших ТОФА, и 234 больных группы плацебо, выявило значимое различие между группой активного лечения и плацебо по сокращению частоты опорожнения кишечника, уменьшению боли в животе и эпизодов ректального кровотечения, а также усталости и нарушений сна, улучшению эмоционального состояния [35].

Использование PROs в исследованиях и рутинной практике

Значение анализа PROs в научной и клинической работе неоспоримо. Для этого необходимо применять стандарт-

ные валидированные опросники. Так, динамика боли отслеживается с помощью удобных и репрезентативных шкал — ВАШ или числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ). Нередко для оценки болевых ощущений применяется BPI (Brief Pain Inventory — Краткий опросник боли), представляющий собой набор шкал, в которых предлагается определить выраженность боли в настоящий момент, а также выраженность средней, наиболее сильной и наиболее слабой боли за последнюю неделю, динамику уменьшения боли в процентах, по мнению пациента, и ряд других показателей. Использование BPI дает более развернутую структуру болевых ощущений у конкретного пациента и в целом лучше отражает их изменение в процессе лечения, чем просто оценка боли по ВАШ [36].

Для определения депрессии и тревоги наиболее часто используется HADS — госпитальная шкала депрессии и тревоги [37]. Анализ утомляемости опирается на такие инструменты, как шкала FACIT-F, BFI (Big Five Inventory — краткий опросник усталости), FSS (Fatigue Severity Scale — шкала тяжести усталости). В ряде случаев допускается применение наиболее простых методов — ЧРШ оценки усталости и ВАШ усталости [38].

Основным инструментом определения функциональных нарушений является HAQ-DI (анкета для оценки состояния здоровья — индекс инвалидности). Состояние КЖ исследуют при помощи опросников SF36 (Short Form-36) и EuroQol-5D (European Quality of Life Questionnaire) [39]. При отдельных нозологических формах применяют специальные опросники, в частности упомянутые выше DLQI (при псориазе) и IBDQ (при ЯК).

Принципиальное значение имеют самооценка больным своего состояния — глобальная оценка активности (Patient Global Assessment, PtGA) и ООСЗ. В ряде работ низкий уровень глобальной оценки активности больным приравнивается к объективно низкому уровню активности болезни [29].

Ранее ингибиторы JAK использовались для лечения РА лишь при неэффективности предшествующей терапии ГИБП. Однако в настоящее время, согласно рекомендациям EULAR (2019) по лечению РА (принятым Ассоциацией ревматологов России), применение ингибиторов JAK уже не относится к стратегии «второй линии», а является равноценным с ГИБП методом лечения. Ингибиторы JAK наравне с ГИБП могут назначаться больным РА при недостаточном эффекте СБПВП и/или ГИБП. По сути, данная рекомендация оставляет за лечащим врачом выбор стратегии лечения рефрактерного к предшествующей терапии РА [40].

И здесь оценка PROs будет иметь ключевое значение. Данные, подтверждающие хороший и быстрый результат терапии ингибиторами JAK (ТОФА, в частности) в отноше-

нии PROs, позволяют обсуждать приоритетное назначение этих препаратов пациентам с ИВЗ, испытывающим выраженные страдания, связанные с хронической болью, утомляемостью, депрессией и общим плохим самочувствием.

На основании проведенного обсуждения были сформулированы следующие положения:

1. Эффективный контроль основных, наиболее тягостных симптомов ИВЗ, рассматриваемых в рамках PROs, таких как боль, утомляемость, нарушение функции и психические расстройства (депрессия, тревожность), — принципиальная задача ведения пациентов.

2. Развитие хронической боли, утомляемости и психических расстройств следует рассматривать как прямое проявление иммунопатологического процесса, лежащего в основе патогенеза РА, ПсА, псориаза и хронических ВЗК.

3. Одним из центральных механизмов возникновения хронической боли при ИВЗ, является ЦС — нейропластический процесс, определяющий повышение возбудимости нейронов ноцицептивной системы, значительное снижение болевого порога, формирование феноменов распространенной боли, гипералгезии и аллодинии. Системное иммунное воспаление оказывает опосредованное и прямое негативное действие на соматосенсорную систему, способствуя развитию ЦС.

4. Применение современных БПВП, составляющих основу патогенетической терапии ИВЗ, таких как ингибиторы JAK, позволяет добиться не только низкой активности и/или ремиссии, но и значительного улучшения КЖ пациентов, что связано с быстрым и существенным уменьшением выраженности основных, наиболее тяжелых проявлений болезни.

5. Ингибиторы JAK за счет блокады внутриклеточных сигнальных путей JAK/STAT эффективно снижают продукцию медиаторов боли и воспаления, тем самым оказывая значительное обезболивающее действие и эффективно уменьшая выраженность других симптомов, рассматриваемых в рамках PROs. По данным РКИ, ингибиторы JAK (в частности, ТОФА) превосходят СБПВП (МТ) и ГИБП (АДА) по влиянию на симптомы болезни, которые относятся к PROs.

6. Изучение параметров КЖ и PROs (боль, утомляемость, нарушение функции и психические расстройства) с помощью специальных опросников является обязательным при определении эффективности современной терапии ИВЗ с использованием ГИБП и ингибиторов JAK.

7. Наличие выраженной боли, утомляемости и психических расстройств может расцениваться как дополнительное показание для назначения ингибиторов JAK при ИВЗ в рамках концепции персонифицированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2019;57(1):8-16. (In Russ.)].
2. Smolen JS, Strand V, Koenig AS, et al. Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 21;18(1):114. doi: 10.1186/s13075-016-1004-3.

3. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. A Systematic Literature Review of Residual Symptoms and Unmet Need in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul 3. doi: 10.1002/acr.24369. Online ahead of print.
4. Aletaha D, Wang X, Zhong S, et al. Differences in disease activity measures in

- patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Apr;50(2):276-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.005.
5. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353.
6. Kilic G, Kilic E, Nas K, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with psoriatic arthritis: is a new disease activity index required? *Rheumatol Int.* 2019 Jan;39(1):73-81. doi: 10.1007/s00296-018-4201-3. Epub 2018 Nov 13.
7. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП и др. Опыт применения тофаци-тиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колопроктология.* 2019;18(4):86-99. [Belousova EA, Abdulganieva BI, Alekseeva OP, et al. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia.* 2019;18(4):86-99. (In Russ.)].
8. Nikiphorou E, Santos EJF, Marques A, et al. 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1278-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220249. Epub 2021 May 7.
9. Kilic L, Erden A, Bingham CO, et al. The Reporting of Patient-reported Outcomes in Studies of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of 250 Articles. *J Rheumatol.* 2016 Jul;43(7):1300-5. doi: 10.3899/jrheum.151177.
10. Ogdie A, de Wit M, Duffin K, et al. Defining Outcome Measures for Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA-OMERACT Working Group. *J Rheumatol.* 2017 May;44(5):697-700. doi: 10.3899/jrheum.170150.
11. Tveit K, Duveitrop A, Østergaard M, et al. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic Patient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAP). *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019 Feb;33(2):340-354. doi: 10.1111/jdv.15252. Epub 2018 Nov 28.
12. Svoboda SA, Ghamrawi RI, Owusu DA, et al. Treatment Goals in Psoriasis: Which Outcomes Matter Most? *Am J Clin Dermatol.* 2020 Aug;21(4):505-11. doi: 10.1007/s40257-020-00521-3.
13. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;5(12):1053-62. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30300-9. Epub 2020 Oct 2.
14. Narula N, Alshahrani AA, Yuan Y, et al. Patient-Reported Outcomes and Endoscopic Appearance of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;17(3):411-8.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.015. Epub 2018 Jun 18.
15. Ma C, Panaccione R, Fedorak RN, et al. Heterogeneity in definitions of endpoints for clinical trials of ulcerative colitis: a systematic review for development of a core outcome set. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;16(5):637-47.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.025. Epub 2017 Aug 24.
16. Salaffi F, Giacobazzi G, Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
17. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Nov 1;57(11):1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391.
18. Sebba A. Pain: A Review of Interleukin-6 and Its Roles in the Pain of Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2021 Mar 5;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388. eCollection 2021.
19. Maqbool S, Ihtesham A, Langove MN, et al. Neuro-dermatological association between psoriasis and depression: an immune-mediated inflammatory process validating skin-brain axis theory. *AIMS Neurosci.* 2021 Mar 10;8(3):340-354. doi: 10.3934/Neuroscience.2021018. eCollection 2021.
20. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Dec;52(12):2136-48. doi: 10.1093/rheumatology/ket169. Epub 2013 Sep 3.
21. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jun;22(6):967-73. doi: 10.1111/1756-185X.13553. Epub 2019 Apr 26.
22. Barberio B, Zamani M, Black CJ, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;6(5):359-70. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5. Epub 2021 Mar 12.
23. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:901-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010. Epub 2020 Feb 27.
24. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry.* 2020 Jun;25(6):1275-85. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8. Epub 2019 Aug 19.
25. Dey M, Parodis I, Nikiphorou E. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Mechanisms, Measures and Management. *J Clin Med.* 2021 Aug 13;10(16):3566. doi: 10.3390/jcm10163566.
26. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Dec;47(3):351-60. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010.
27. Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open.* 2020 Feb;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042.
28. Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, et al. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis - review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2016 Jan 14;7:1-12. doi: 10.2147/PROM.S62879. eCollection 2016.
29. Strand V, Kaine J, Alten R, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther.* 2020 Oct 15;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7.
30. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808. eCollection 2019.
31. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* May-Jun 2016;34(3):430-42. Epub 2016 Apr 28.
32. De Vlam K, Ogdie A, Bushmakina AG, et al. Median time to pain improvement and the impact of baseline pain severity on pain response in patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib. *RMD Open.* 2021 Jul;7(2):e001609. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001609.
33. Strober B, Gottlieb A, van de Kerkhof P, et al. Benefit-risk profile of tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis across six clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019 Jan;180(1):67-75. doi: 10.1111/bjd.17149. Epub 2018 Oct 10.
34. Taneja V, El-Dallal M, Haq Z, et al. Effectiveness and Safety of Tofacitinib for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Sep 9. doi: 10.1097/MCG.0000000000001608. Online ahead of print.
35. Dubinsky MC, DiBonaventura M,

Fan H, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Items in Phase 3 Randomized Controlled Induction Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jun 15;27(7):983-993. doi: 10.1093/ibd/izaa193.

36. Heiberg Agerbeck A, Martiny FHJ, Jauernik CP, et al. Validity of Current Assessment Tools Aiming to Measure the Affective Component of Pain: A Systematic Review. *Patient Relat Outcome Meas*. 2021 Jul 6;12:213-26. doi: 10.2147/PROM.S304950.

37. Von Glischinski M, von Brachel R, Thiele C, Hirschfeld G. Not sad enough for a depression trial? A systematic review of depression measures and cut points in clinical trial registrations. *J Affect Disord*. 2021 Sep 1;292:36-44. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.041.

38. Machado MO, Kang NC, Tai F, et al. Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol*. 2021 Sep;60(9):1053-69. doi: 10.1111/ijd.15341. Epub 2020 Dec 10.

39. Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: Importance and challenges. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec;48(3):436-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.010.

40. Smolen JS, Landewe RB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.08.2021/27.09.2021/29.09.2021

Материал подготовлен д.м.н. А.Е. Каратеевым

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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