

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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

2021;15(6)

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(6):1–129

Подписано в печать 12.12.2021

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(6)

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

Гриднева Г.И., Белов Б.С.

Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Сравнение клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов невропатической боли	13
---	----

Глемба К.А., Каратеев А.Е., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик Е.И., Глухова С.И., Лиля А.М.

Анализ факторов, определяющих развитие послеоперационной боли у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов	19
--	----

Наумов А.В., Маневич Т.М., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Мешков А.Д., Деменок Д.В., Малышева А.А.

Оценка влияния хронической боли на функциональный и физический статус пациентов старших возрастных групп	26
--	----

Сокол Е.В., Торгашина А.В., Чальцев Б.Д., Хван Ю.И., Головина О.А.

Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога	33
---	----

Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В.

Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией	41
--	----

Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В.

Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава	48
---	----

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Гусева И.А., Желябина О.В.,

Самаркина Е.Ю., Коновалова Н.В., Варламов Д.А.

Связь полиморфизма Q141K гена ABCG2 с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование)	55
---	----

Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н., Черкасова М.В.

Клиническое значение лептина при системной красной волчанке	61
---	----

Курбанмагомедов М.К., Сахарова К.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.

Определение подвижности позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом методом ультразвукового сканирования (предварительные данные)	67
---	----

Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф.

Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита	72
---	----

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

Капитонова А.А., Новикова А.А., Маркелова Е.И., Лиля А.М.

Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция	76
--	----

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

Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Анальгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма)	84
---	----

Некрасова Н.В., Боровиков Ю.Е., Задоркина Т.Г., Некрасова П.В.

Применение гуселькумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики	91
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Салугина С.О., Федоров Е.С.

Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение	95
--	----

Полищук Е.Ю., Потапова А.С., Каратеев А.Е.

Центральные миорелаксанты в практике ревматолога	101
--	-----

Руднева Н.С., Натарева Э.В., Сорокая В.Н., Садунашвили Т.Г.

Случай регресса витилиго у пациента с псориазом и псориатическим артритом, получавшего терапию адалимумабом	106
---	-----

ОБЗОРЫ

Никишина Н.Ю., Ермолаева Е.В., Меснянкина А.А., Асеева Е.А.,

Соловьев С.К., Исаева Б.Ш., Койлубаева Г.М., Лиля А.М.

Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой	111
---	-----

Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А.

Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие	117
--	-----

Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А., Киселева Е.В.

Роль жирных кислот при воспалении, атеросклерозе, метаболических нарушениях и подагре	124
---	-----

LECTURE

Gridneva G.I., Belov B.S.

Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

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

Comparison of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients with moderate or high disease activity depending on the presence or absence of symptoms of neuropathic pain	13
---	----

Glemba K.A., Karateev A.E., Makarov M.A., Makarov S.A., Bialik E.I., Glukhova S.I., Lila A.M.

Analysis of the factors determining the development of postoperative pain in patients after knee and hip replacement surgery	19
--	----

Naumov A.V., Manevich T.M., Khovasova N.O., Moroz V.I., Meshkov A.D., Demenok D.V., Malysheva A.A.

Evaluation of the effect of chronic pain on the functional and physical status of patients in older age groups	26
--	----

Sokol E.V., Torgashina A.V., Chaltsev B.D., Khvan Yu.I., Golovina O.A.

Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist	33
--	----

Safonova Yu.A., Zotkin E.G., Toroptsova N.V.

Quality of life and fatigue in elderly patients with sarcopenia	41
---	----

Belyaeva E.A., Fatenko A.S., Avdeeva O.S., Belyaeva S.V.

Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis	48
---	----

Eliseev M.S., Chikina M.N., Guseva I.A., Zhelyabina O.V., Samarkina E.Yu., Konovalova N.V., Varlamov D.A.

Association of the Q141K polymorphism of the ABCG2 gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (a pilot study)	55
--	----

Kondratyeva L.V., Panafidina T.A., Popkova T.V., Gorbunova Yu.N., Cherkasova M.V.

Clinical significance of leptin in systemic lupus erythematosus	61
---	----

Kurbanmagomedov M.K., Sakharova K.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.

Assessment of spine mobility in patients with ankylosing spondylitis by ultrasound scanning (preliminary data)	67
--	----

Sakharova K.V., Cherkasova M.V., Erdes Sh.F.

Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity	72
--	----

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

Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease	76
---	----

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

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm)	84
---	----

Nekrasova N.V., Borovikov Yu.E., Zadorkina T.G., Nekrasova P.V.

The use of guselkumab in psoriatic arthritis: evidence from real clinical practice	91
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Salugina S.O., Fedorov E.S.

Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation	95
--	----

Polishchuk E.Yu., Potapova A.S., Karateev A.E.

Central muscle relaxants in rheumatology practice	101
---	-----

Rudneva N.S., Natarova E.V., Sorotskaya V.N., Sadunashvili T.G.

A case of vitiligo regression in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis receiving adalimumab therapy	106
--	-----

REVIEWS

Nikishina N.Yu., Ermolaeva E.V., Mesnyankina A.A., Aseeva E.A., Soloviev S.K., Isaeva B.Sh., Koylubaeva G.M., Lila A.M.

Objective assessment of the damaging effect of glucocorticoids (toxicity index) in patients with systemic lupus erythematosus	111
---	-----

Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A.

Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action	117
--	-----

Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A., Kiseleva E.V.

Role of fatty acids in inflammation, atherosclerosis, metabolic disorders and gout	124
--	-----

Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями

Гриднева Г.И., Белов Б.С.

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

По оценкам экспертов, эпидемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) имеет устойчивую тенденцию к спаду, однако внимание медицинского сообщества к данной проблеме не ослабевает. До внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии распространенность ревматических проявлений у ВИЧ-инфицированных больных составляла от 3 до 71% и была связана с поздними стадиями инфекции и выраженной иммуносупрессией. ВИЧ-ассоциированный артрит, реактивный артрит, псориатический артрит, артралгии и синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза — наиболее частая ревматическая патология при ВИЧ. Большинство лиц, страдающих ВИЧ и воспалительным поражением опорно-двигательного аппарата, хорошо отвечают на нестероидные противовоспалительные препараты, опиоиды и базисные противовоспалительные препараты. В случаях, торпидных к указанному лечению, может потребоваться применение генно-инженерных биологических препаратов.

В лекции обобщены современные данные, касающиеся особенностей течения и лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты; высокоактивная антиретровирусная терапия.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Белов БС. Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2021;15(6):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-7-12

Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases Gridneva G.I., Belov B.S.

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

According to experts, the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic has a steady downward trend, but the attention of the medical community to this problem is not waning. Before the introduction of highly active antiretroviral therapy, the prevalence of rheumatic manifestations in HIV-infected patients ranged from 3 to 71% and was associated with late stages of infection and severe immunosuppression. HIV-associated arthritis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, arthralgias and diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome are the most common rheumatic pathologies in HIV. Most people with HIV and musculoskeletal inflammatory disease respond well to NSAIDs, opioids, and basic anti-inflammatory drugs. In cases that are torpid to the abovementioned treatment, the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs may be required.

The lecture summarizes modern data on the features of the course and treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases in HIV infection.

Key words: HIV infection; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; disease-modifying antirheumatic drugs; highly active antiretroviral therapy.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigridneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Belov BS. Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-7-12

ВИЧ-инфекция — инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1]. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1 528 356 человек с подтвержденным в иммунном блоте диагнозом «ВИЧ-инфекция» (по предварительным данным персонифицированного учета случаев ВИЧ-инфекции), в том числе 1 122 879 живущих с ВИЧ и 405 477 умерших [2]. Хотя, по оценкам экспертов, эпидемия ВИЧ/СПИД имеет устойчивую тен-

денцию к спаду, внимание медицинского сообщества к данной проблеме не ослабевает. Особый интерес представляют случаи сочетания ВИЧ с другими хроническими заболеваниями, требующие междисциплинарного подхода.

В лекции обобщены современные данные, касающиеся особенностей течения и лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) при ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция и ИВРЗ

До внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) распространенность ревматических проявле-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

ний (РП) у ВИЧ-инфицированных больных колебалась от 3 до 71% и была связана с поздними стадиями инфекции и выраженной иммуносупрессией. ВИЧ-ассоциированный артрит, реактивный артрит (РеА), псориазический артрит (ПсА), артралгия и синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ) описывали как наиболее частую ревматическую патологию. Внедрение АРВТ способствовало снижению частоты «ревматических» осложнений, включая СДИЛ, РеА, ПсА и ВИЧ-ассоциированный миозит. До активного применения АРВТ в клинической практике сочетание ВИЧ-инфекции с системной красной волчанкой (СКВ) или ревматоидным артритом (РА) наблюдалось редко, так как патогенез этих ревматических заболеваний (РЗ) опосредован CD4+ Т-клетками, которые являются мишенью для ВИЧ, что обуславливало снижение риска их развития [3].

Практический интерес представляет дифференциальная диагностика суставного синдрома у ВИЧ-инфицированных, которой посвящен ряд публикаций [4, 5]. Суставной синдром при ВИЧ-инфекции включает артралгии, оссалгии, ВИЧ-ассоциированный артрит (острый и хронический эрозивный), энтезопатии, клинические проявления спондилита, развитие двустороннего остеонекроза головок бедренных костей или иной локализации, инфекционные артриты и РА [6, 7].

Псориаз наблюдается на любой стадии ВИЧ-инфекции и даже может быть ее первым проявлением. У пациентов, страдающих псориазом, нередко происходит обострение заболевания на фоне ВИЧ-инфекции [8]. Развитие подагры также не является редкостью, поскольку не только длительно персистирующая ВИЧ-инфекция, но и развивающиеся при СПИД онкологические заболевания, а также проведе-

ние АРВТ нередко способствуют значительному повышению уровня мочевой кислоты (МК) [9]. Напротив, применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы для лечения ВИЧ снижает риск гиперурикемии [10].

В 2020 г. R. Saigal и соавт. [11] опубликовали результаты перекрестного исследования РП у 75 ВИЧ-инфицированных пациентов (54 мужчины и 21 женщина, средний возраст 33,15±5 лет), обратившихся к врачу общей практики. Клинический спектр поражений опорно-двигательного аппарата был представлен артралгиями (26,67%), миалгией (18,67%) и артритом (13,33%). Спондилоартрит (СпА) наблюдался у 8% больных (недифференцированный СпА — у 4%, РеА — у 2,67%, ПсА — у 1,67%). Другими проявлениями были keratoderma blennorrhagicum (1,33%), в одинаковом проценте случаев (2,67%) — ахиллотендинит и подошвенный фасциит. ВИЧ-ассоциированный артрит выявлялся у 2,67% пациентов, септический артрит, РА, васкулит и СДИЛ — по 1 (1,33%) случаю каждый. У пациентов с РП продолжительность ВИЧ-инфекции, число CD4+ Т-клеток и частота применения АРВТ были значимо ниже, а уровень СОЭ, наоборот, выше, чем у больных без РП (см. таблицу). Из 35 больных с РП 25 (71,4%) находились в терминальной стадии СПИДа [11].

По данным недавно опубликованного эпидемиологического исследования, включавшего 56 250 ВИЧ-инфицированных и 116 944 неинфицированных пациентов, диагноз РА установлен в 112 748 случаях, при этом у 215 пациентов он был верифицирован впервые, в том числе у 21 пациента с ВИЧ-инфекцией. Большинство (88%) пациентов с РА были серопозитивными. Коэффициент заболеваемости РА у ВИЧ-инфицированных по сравнению с больными без ин-

Сравнительная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием и отсутствием РП [11]
Comparative characteristics of HIV-infected patients with rheumatic signs and without them [11]

Показатель	Пациенты с РП (n=35)	Пациенты без РП (n=40)	p
Возраст, годы, n:			
21–30	15	15	
31–40	18	20	
41–50	2	5	
Длительность ВИЧ-инфекции, мес, M±σ	8,2±7,96	14,9±15,34	<0,01
СОЭ, мм/ч, M±σ	76,28±29,45	60,62±36,29	<0,05
МК, мг/дл, M±σ	4,86±1,38	4,44±1,52	>0,05
CD4, клеток/мм ³ , M±σ	179,17±154,3	267±177,78	<0,05
Лечение, n (%):			
АРВТ	6 (17,1)	26 (65,0)	<0,001
без АРВТ	29 (82,9)	14 (35,0)	
Стадия ВИЧ-инфекции*, n (%):			
II**	2 (5,7)	8 (20,0)	
III***	8 (22,9)	12 (30,0)	
IV****	25 (71,4)	20 (50,0)	

Примечание. * — в соответствии с градацией Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США [12]; ** — легкие симптомы, которые могут включать незначительные кожно-слизистые проявления и рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, количество CD4+ Т-клеток <500/мкл; *** — дополнительные симптомы, к которым можно отнести необъяснимую хроническую диарею продолжительностью >1 мес, тяжелые бактериальные инфекции, в том числе туберкулез легких, количество CD4+ Т-клеток <350/мкл; **** — СПИД, количество CD4+ Т-клеток <200/мкл.

Note. * — in accordance with the gradation of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [12]; ** — mild symptoms, which may include minor mucocutaneous manifestations and recurrent upper respiratory tract infections, CD4 + T-cell count <500 / μL; *** — additional symptoms, which include unexplained chronic diarrhea lasting >1 month, severe bacterial infections, including pulmonary tuberculosis, CD4 + T-cell count <350 / μL; **** — AIDS, CD4 + T-cell count <200 / μL.

фекции составил 0,29 (95% доверительный интервал, ДИ 0,19–0,48). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) были назначены в 71% случаев при ВИЧ-инфекции и в 94% при ее отсутствии. Отмечено, что у ВИЧ-инфицированных больных профиль безопасности БПВП был благоприятным, в том числе не выявлено увеличения частоты инфекционных осложнений [13].

ВИЧ-инфекция и хроническая боль

Современные возможности терапии ВИЧ-инфекции позволили сместить фокус внимания с проблемы выживаемости на качество жизни больных. Актуальным является изучение хронической боли, ассоциированной не только с ВИЧ, но и с сопутствующими заболеваниями, в частности с фибромиалгией и остеоартритом (ОА).

По данным израильских ученых, наблюдавших 156 пациентов с ВИЧ-инфекцией, из которых 89% получили АРВТ, симптомы фибромиалгии имелись у 14,1%. При этом не обнаружено связи между уровнем CD4+ Т-клеток, вирусной нагрузкой и симптомами фибромиалгии [14].

У ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, отмечается более тяжелое течение ОА с быстрым эрозированием суставных поверхностей. Было установлено, что пациенты с гонартрозом, получавшие АРВТ по поводу ВИЧ, имели более неоднородное состояние хрящевого матрикса, более тяжелый синовит и аномалии над- и поднадколенниковых жировых тел по сравнению с больными ОА без ВИЧ [15]. Сходные данные были получены A.L. Tomi и соавт. [16], которые сравнивали частоту развития ОА суставов кисти у 301 ВИЧ-1-инфицированного пациента с метаболическим синдромом и без него. Популяционным контролем служила фрамингемская когорта больных ОА. Установлено, что у больных ВИЧ тяжесть рентгенологических изменений суставов кистей была более выраженной при наличии метаболического синдрома, чем при его отсутствии (64,5 и 46,3% соответственно; $p=0,002$) и в популяции в целом (55,8 и 38,7% соответственно; $p<0,0001$). Не выявлено ассоциаций между частотой ОА суставов кистей и предшествующим или текущим воздействием ингибиторов протеазы или маркеров, связанных с ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, что при установленном диагнозе ВИЧ-инфекции и ИВРЗ большое значение имеет последовательность и четкое соблюдение протоколов ведения пациентов, поскольку это обеспечивает успех терапии и улучшение качества жизни больных.

Терапия ИВРЗ при ВИЧ

Лечение ИВРЗ у ВИЧ-положительных пациентов не отличается от терапии больных без инфекции. Большинство лиц, страдающих ВИЧ-ассоциированным СПИДом, включая воспалительное поражение опорно-двигательного аппарата, хорошо отвечают на традиционную терапию, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами, опиоидами и БПВП. В случаях, торпидных к указанному лечению, может потребоваться применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) [17].

В настоящее время назначение как БПВП, включая глюкокортикоиды (ГК), гидроксихлорохин (ГКХ), сульфасалазин, метотрексат (МТ), лефлуномид, мофетила микофенолат, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, так и

ГИБП рекомендуется при уровне CD4+ Т-клеток $>200/\text{мм}^3$ и полностью подавленной вирусной активности [18–20].

Особенностью клинической картины СКВ и ВИЧ является поражение многих органов и систем. Эти два заболевания редко сочетаются друг с другом. Как правило, СКВ дебютирует или обостряется после успешного проведения АРВТ. Подобный случай описан В. О'Kelly и соавт. [21]: у 38-летней женщины с ВИЧ, получавшей АРВТ, развилась СКВ с высокой степенью активности. У пациентки с успехом были применены ГК и ритуксимаб (РТМ). У больных СКВ подход к лечению должен быть индивидуальным и максимально адаптированным для достижения баланса между ВИЧ-инфекцией и активностью данного РЗ [22].

Применение ГИБП. Показана безопасность терапии иФНО α у пациентов с ИВРЗ при условии строгого контроля вирусной нагрузки и уровня CD4+ Т-клеток. Е.Л. Середя и соавт. [23] сообщили о результатах 28-месячного применения иФНО α : этанерцепта (ЭТЦ) инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) у 8 пациентов с ИВРЗ, 2 из которых страдали РА, 3 – ПсА, 1 – недифференцированным СпА, 1 – РеА и 1 – АС. У всех больных количество CD4+ Т-клеток превышало $200/\text{мм}^3$, а вирусная нагрузка составляла $<60\,000$ копий/мл. Значимые клинические нежелательные реакции (НР) у пациентов не зарегистрированы. Уровень вирусной нагрузки оставался стабильным во всех случаях. У 3 пациентов на фоне терапии ЭТЦ и у 2 – ИНФ наблюдалось устойчивое клиническое улучшение РЗ.

Многоцентровое исследование S. Wangsiricharoen и соавт. [24] было посвящено изучению частоты серьезных инфекций (СИ) у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших иФНО α по поводу ИВРЗ. Совокупная частота СИ у этих больных составила 8,69%, или 2,3 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,26–8,33). На фоне терапии у 2 пациентов с СИ количество CD4+ Т-клеток увеличилось, а вирусная нагрузка оставалась стабильной. Частота СИ у пациентов с вирусной нагрузкой >500 копий/мл в начале терапии иФНО α была немного выше, чем у больных с вирусной нагрузкой ≤ 500 копий/мл (3,28 и 2,09 на 100 пациенто-лет соответственно), однако различия были статистически незначимы. Эти результаты совпадают с данными о частоте СИ, полученными J.R. Curtis и соавт. [25] при анализе регистра больных РА, не инфицированных ВИЧ (1,9–6,6 на 100 пациенто-лет). Сделан вывод, что частота СИ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ и иФНО α , сопоставима с таковой у больных РА. Туберкулез и микозы – оппортунистические инфекции, которые чаще наблюдаются как при терапии иФНО α , так и у не получающих лечение ВИЧ-инфицированных больных, – в данном многоцентровом исследовании не отмечены [24].

Знания об успешном применении иФНО α у ВИЧ-инфицированных больных продолжают накапливаться. Так, итальянские авторы в течение 96 нед наблюдали 3 больных псориазом с ВИЧ-инфекцией, которые получали АДА и АРВТ. Ни у одного из этих пациентов не отмечено обострения ВИЧ-инфекции во время курса терапии АДА [26]. S.J. Liang и соавт. [27] представили 5-летнее наблюдение ВИЧ-инфицированной пациентки, которой был назначен ЭТЦ по поводу РА. На протяжении указанного срока ВИЧ-инфекция оставалась стабильной (вирусная нагрузка – <20 копий/мл и число CD4+ Т-лимфоцитов – $516/\text{мм}^3$). На протяжении всего курса лечения иФНО α АРВТ не применялась.

При назначении иФНОα, помимо настороженности в отношении реактивации ВИЧ-инфекции, следует принимать во внимание такое редкое осложнение, как саркома Капоши (СК). A.L. Mariappan и соавт. [28] сообщили о случае гистологически подтвержденной ятрогенной СК, развившейся у 66-летней женщины с серопозитивным РА без ВИЧ-инфекции через 2 мес после начала терапии АДА. Ранее пациентка без эффекта получала лечение МТ, ГКХ и ЭТЦ.

Появляется все больше публикаций, описывающих применение ГИБП при ВИЧ-ассоциированном псориазе. Имеется несколько сообщений об успешном назначении устекинумаба (УСТ). V. Paparizos и соавт. [29] наблюдали 63-летнего мужчину с тяжелым ВИЧ-ассоциированным псориазом, устойчивым к АРВТ (отмечалось уменьшение вирусной нагрузки, но эффект в отношении поражения кожи отсутствовал), ацитретину, ПУВА-терапии, МТ, циклоsporину и ЭТЦ. На момент начала терапии УСТ уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов составлял 429 клеток/мл, вирусная нагрузка — <50 копий/мл. Через 12 нед наблюдалось положительное влияние на количество CD4⁺ Т-клеток без нарушения вирусной супрессии. После второй инъекции УСТ количество CD4⁺ Т-лимфоцитов увеличилось до 480 клеток/мм³, а через 7 мес — до 530 клеток/мм³. Через 18 мес лечения вирусная нагрузка оставалась неопределяемой (<20 копий/мл). При этом отмечена положительная динамика проявлений псориаза.

Позже успешным опытом применения УСТ у ВИЧ-инфицированного пациента с распространенным псориазом, резистентным к стандартной терапии, ПУВА, МТ, и вторичной неэффективностью АДА поделились H. Saeki и соавт. [30]. На фоне комбинированной терапии УСТ и АРВТ не зарегистрировано НР и снижения числа CD4⁺ Т-лимфоцитов, при этом вирусная нагрузка была ниже границ определения (<20 копий/мл). По данным исследования, проведенного в Италии, в которое вошли 10 ВИЧ-инфицированных пациентов с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени, в том числе 4 с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С, также ни в одном случае не наблюдалось развития НР на фоне лечения ГИБП (УСТ, ЭТЦ, АДА). Через 3 мес все пациенты достигли 75% улучшения по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). В то же время через 10 и 13 мес у 2 больных, получавших УСТ, возникли рецидивы псориаза, купированные с помощью фототерапии. У части пациентов был немного снижен уровень CD4⁺ Т-клеток, который в дальнейшем восстановился без изменения АРВТ, отмены ГИБП не потребовалось [31]. Имеется опыт использования ГИБП при сочетании СК и ВИЧ-ассоциированного псориаза, которые развились у пациента, несмотря на проведение АРВТ [32].

После сообщения о том, что применение РТМ у ВИЧ-инфицированных пациентов с болезнью Кастлемана и лимфомой повышает риск реактивации СК [33], анти-В-клеточную терапию применяли с большей осторожностью. Однако недавно были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие об успешном (5-кратное увеличение 5-летней выживаемости) назначении РТМ

ВИЧ-инфицированным пациентам с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [34]. При ВИЧ на фоне терапии РТМ увеличивается риск развития пневмонии, вызываемой *Pneumocystis jirovecii*, что диктует необходимость более тщательного наблюдения за данной категорией больных и своевременного назначения ко-тримоксазола с целью профилактики [35].

С внедрением в клиническую практику ингибиторов Янус-киназ все чаще стали появляться сообщения об эффективности тофацитиниба (ТОФА) при ИВРЗ, развившихся у ВИЧ-инфицированных пациентов, что связывают с его противовоспалительным действием и селективным механизмом подавления репликации ВИЧ-1 в лимфоцитах и макрофагах. При инфицировании ВИЧ-1 путь JAK-STAT активируется как в макрофагах, так и в лимфоцитах, в связи с чем его блокирование представляет собой привлекательную мишень для подавления и инфекции, и воспаления. Группой авторов было изучено влияние ТОФА и руксолитиниба — ингибиторов JAK1/2, одобренных FDA (Food and Drug Administration) для лечения РА и миелофиброза, — на ВИЧ *in vitro*. Оба препарата продемонстрировали субмикромольное подавление репликации ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян RT-SHIV в первичных лимфоцитах и макрофагах человека или макак-резусов без значимой цитотоксичности. Противовирусная активность комбинации ТОФА и руксолитиниба оказалась в 53–161 раз выше по сравнению с монотерапией. При этом ингибирование репликации вируса в стимулированных лимфоцитах и реактивации латентного ВИЧ-1 происходило при их низких концентрациях [36].

P. Hoff и соавт. [37] описали случай успешного лечения ТОФА болезни Стилла у взрослых у ВИЧ-2-положительной пациентки, которая на протяжении всего заболевания получала АРВТ. Подключение к терапии ТОФА (на ранних этапах лечения в комбинации с анакинрой) не привело к повышению вирусной нагрузки или снижению числа CD4⁺ Т-клеток. Интересно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, начинающих АРВТ, появление симптомов, имитирующих болезнь Стилла у взрослых, может быть результатом частичного восстановления иммунной системы (увеличение количества клеток CD4⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺) и тяжелых иммунологических реакций на антигенные стимулы (цитокиновый шторм) [38]. Следует иметь в виду, что в соответствии с официальной инструкцией ВИЧ-инфекция относится к абсолютным противопоказаниям для назначения ТОФА, поэтому его применение у данной категории больных относится к off-label.

Заключение

Таким образом, накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что лечение ИВРЗ у ВИЧ-положительных больных может проводиться так же, как и у неинфицированных лиц, при соблюдении следующих условий: продолжение АРВТ, низкая вирусная нагрузка (<60 000 копий/мл) и достаточное количество CD4⁺ Т-клеток (>200/мм³). Для разработки более четких рекомендаций требуются дальнейшие клинические исследования.

1. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2019.
[HIV infection in adults. *Clinical recommendations*. 2019]. <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2019/12/KP79-19-2.pdf>
2. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г.
[Reference. HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2021]. <http://www.hivrussia.info/>
3. Fox C, Walke-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):244-58. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.019. Epub 2015 May 23.
4. Малышенко ОС, Раскина ТА, Аверкиева ЮВ и др. Суставной синдром у ВИЧ-инфицированного пациента. Современная ревматология. 2020;14(4):161-64.
[Malyschenko OS, Raskina TA, Averkieva Yu V, et al. Articular syndrome in an HIV-infected patient. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):161-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-161-164
5. Пономарева ЕЮ, Шудьяков АА, Анащенко АВ, Ребров АП. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):525-30.
[Ponomareva EYu, Shudyakov AA, Anashchenko AV, Rebrov AP. The clinical manifestation of HIVinfection simulating rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(4):525-30 (In Russ.)].
6. Reveille JD, Williams FM. Infection and musculoskeletal conditions: Rheumatologic complications of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Dec;20(6):1159-79. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.015.
7. Буханова ДВ, Белов БС. Поражение суставов при ВИЧ-инфекции. Медицинский совет. 2018;(9):82-7.
[Bukhanova DV, Belov BS. Joint damage in HIV positive patients. *Meditsinskii sovet*. 2018;(9):82-7. (In Russ.)].
8. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS*. 2000 May;14(5):239-46. doi: 10.1089/108729100317696.
9. Chitra P, Bakthavatsalam B, Palvannan T. Osteonecrosis with renal damage in HIV patients undergoing HAART. *Biomed Pharmacother*. 2014 Sep;68(7):881-5. doi: 10.1016/j.biopha.2014.07.017. Epub 2014 Aug 1.
10. Nicholson P, Saunbury E, D'Angelo S, et al. Prevalence of and risk factors for gout in HIV-positive adults: A case-control study. *Int J STD AIDS*. 2019 Mar;30(3):249-55. doi: 10.1177/0956462418799803. Epub 2018 Nov 4.
11. Saigal R, Chakraborty A, Yadav RN, Goyal LK. Rheumatological Manifestations in HIV-Positive Patients: A Single-Center Study. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4336-45. doi: 10.1007/s12325-020-01470-3. Epub 2020 Aug 24.
12. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children (PDF). Geneva: World Health Organization; 2007. P. 6-16.
13. Hanberg JS, Hsieh E, Akgü n KM, et al. Incident Rheumatoid Arthritis in Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology and Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May 27. doi: 10.1002/art.41802. Online ahead of print.
14. Dotan I, Riesenbergs K, Toledano R, et al. Prevalence and characteristics of fibromyalgia among HIV-positive patients in southern Israel. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2016;34(2 Suppl 96):S34-9. Epub 2016 Mar 3.
15. Liu Y, Foreman SC, Joseph GB, et al. Is treated HIV infection associated with knee cartilage degeneration and structural changes? A longitudinal study using data from the osteoarthritis initiative. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 4;20(1):190. doi: 10.1186/s12891-019-2573-5.
16. Tomi AL, Sellam J, Lacombe K, et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2101-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209262. Epub 2016 Mar 31.
17. Gallitano S, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):974-80. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043. Epub 2016 Jan 14.
18. Adizie T, Moots RJ, Hodgkinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: a practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 1;16:100. doi: 10.1186/s12879-016-1389-2.
19. Packham J, Arkell P, Sheeran T, et al. Patient experiences, attitudes and expectations towards receiving information about anti-TNF medication: a quantitative study. *Clin Rheumatol*. 2017 Nov;36(11):2595-600. doi: 10.1007/s10067-017-3642-5. Epub 2017 May 19.
20. Fink DL, Hedley L, Miller RF. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS*. 2017 Feb;28(2):110-9. doi: 10.1177/0956462416675109. Epub 2016 Oct 13.
21. O'Kelly B, McNally C, McConkey S, Durcan L. HIV and systemic lupus erythematosus: where immunodeficiency meets autoimmunity. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1130-2. doi: 10.1177/0961203320934851. Epub 2020 Jun 22.
22. Vega LE, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2515-22. doi: 10.1007/s10067-020-05082-8. Epub 2020 Apr 15.
23. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):710-2. doi: 10.1136/ard.2007.081513. Epub 2007 Dec 13.
24. Wangsirachoen S, Ligon C, Gedmintas L, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-Infected Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Concomitant Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar;69(3):449-52. doi: 10.1002/acr.22955.
25. Curtis JR, Jain A, Askling J, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Aug;40(1):2-14.e1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.003.
26. Narcisi A, Bernardini N, Orsini D, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in psoriasis: a multicentric study focused on infections (connecting study). *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Jun;37(3):428-34. doi: 10.5114/ada.2020.96910. Epub 2020 Jul 16.
27. Liang SJ, Zheng QY, Yang YL, et al. Use of etanercept to treat rheumatoid arthritis in an HIV-positive patient: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2017 Jul;37(7):1207-12. doi: 10.1007/s00296-017-3690-9. Epub 2017 Mar 2.
28. Mariappan AL, Desai S, Locante A, et al. Iatrogenic Kaposi Sarcoma Precipitated by Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha (Anti-TNF- α) Therapy. *Cureus*. 2021 Feb 16;13(2):e13384. doi: 10.7759/cureus.13384.
29. Pappas V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2012 Dec;23(6):398-9. doi: 10.3109/09546634.2011.579085. Epub 2011 Jul 25.
30. Saeki H, Ito T, Hayashi M, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Aug;29(8):1653-5. doi: 10.1111/jdv.12531. Epub 2014 Apr 23.
31. Bardazzi F, Magnano M, Campanati A, et al. Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience. *Acta Derm Venereol*. 2017 Aug 31;97(8):989-90. doi: 10.2340/00015555-2698.
32. Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jan;44(1):113-5. doi: 10.1111/ced.13630. Epub 2018 May 24.

33. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2786-8. doi: 10.1182/blood-2003-03-0951. Epub 2003 Jul 3.
34. Habbous S, Guo H, Beca J, et al. The effectiveness of rituximab and HIV on the survival of Ontario patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2020 Oct;9(19):7072-82. doi: 10.1002/cam4.3362. Epub 2020 Aug 13.
35. Zalmanovich A, Ben-Ami R, Rahav G, et al. Rituximab identified as an independent risk factor for severe PJP: A case-control study. *PLoS One*. 2020 Sep 11;15(9):e0239042. doi: 10.1371/journal.pone.0239042. eCollection 2020.
36. Gavegnano C, Detorio M, Montero C et al. Ruxolitinib and tofacitinib are potent and selective inhibitors of HIV-1 replication and virus reactivation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):1977-86. doi: 10.1128/AAC.02496-13. Epub 2014 Jan 13.
37. Hoff P, Walther M, Wesselmann H, et al. Erfolgreiche Behandlung eines adulten Morbus Still mit Tofacitinib bei einer HIV-2-positiven Patientin. *Z Rheumatol*. 2020 Dec; 79(10):1046-9. doi: 10.1007/s00393-020-00853-9.
38. Bottlaender L, Seve P, Cotte L, et al. Successful treatment with anakinra of an HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome mimicking adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):363-5. doi: 10.1093/rheumatology/key291.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.09.2021/10.11.2021/15.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено 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 problems 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.

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

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

Сравнение клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов невропатической боли

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

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

Цель исследования — изучение влияния симптомов невропатической боли (СНБ) на клинические проявления ревматоидного артрита (РА) у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания.

Пациенты и методы. В 1-ю (основную) группу включено 58 больных РА (84,5% женщин, возраст $53,0 \pm 11,9$ года), у которых были выявлены СНБ с помощью опросников DN4 (≥ 4) и PainDETECT (≥ 13). Во 2-ю (контрольную) группу вошли 43 больных РА (79,1% женщин, возраст $48,8 \pm 14,4$ года), не имевших СНБ (DN4 ≤ 4 и PainDETECT ≤ 13). Все больные получали базисные противовоспалительные препараты (в основном метотрексат и лефлуномид), 20% — генно-инженерные биологические препараты. Было проведено сравнение пациентов 1-й и 2-й групп по таким параметрам, как активность РА (DAS28, CDAI, SDAI), интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм), функциональные нарушения (HAQ), общая оценка больным состояния здоровья — ООСЗ (по ВАШ), число болезненных и припухших суставов, качество жизни (EQ-5D), признаки тревоги и депрессии (HADS), уровень СРБ.

Результаты и обсуждение. Активность РА у больных 1-й и 2-й групп статистически значимо не различалась. У больных 1-й группы выявлены значимо более высокие показатели выраженности боли, ООСЗ и тревоги, чем у больных контрольной группы: соответственно $71,0 \pm 12,5$ и $54,7 \pm 17,5$ мм ($p < 0,001$); $61,0 \pm 13,1$ и $53,7 \pm 15,3$ мм ($p = 0,045$); 62,1 и 28,6% (HADS ≥ 7 ; $p < 0,001$) соответственно.

Заключение. СНБ ассоциируются с более высокими показателями интенсивности боли, ООСЗ и тревоги у больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность; DAS28; симптомы невропатической боли; боль; общая оценка состояния здоровья; тревога; депрессия.

Контакты: Елена Юрьевна Полищук; dr.pogozheva@gmail.com

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Филатова ЕС, Каратеев АЕ и др. Сравнение клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов невропатической боли. Современная ревматология. 2021;15(6):13–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-13-18

Comparison of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients with moderate or high disease activity depending on the presence or absence of symptoms of neuropathic pain

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

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

Objective: to study the effect of neuropathic pain symptoms (SNP) on the clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA) in patients with moderate or high disease activity.

Patients and methods. The 1st (main) group included 58 RA patients (84.5% of women, age 53.0 ± 11.9 years), in whom SNP were identified using the DN4 (≥ 4) and PainDETECT (≥ 13) questionnaires. The 2nd (control) group included 43 patients with RA (79.1% women, age 48.8 ± 14.4 years) who did not have SNP (DN4 ≤ 4 and PainDETECT ≤ 13). All patients received disease-modifying antirheumatic drugs (mainly methotrexate and leflunomide), 20% — biologic disease-modifying antirheumatic drugs. We compared groups 1 and 2 for RA activity (DAS28, CDAI, SDAI), pain intensity on a visual analogue scale (VAS, 0–100 mm), functional impairment (HAQ), patient global assessment (PGA, VAS), number of painful and swollen joints, quality of life (EQ-5D), signs of anxiety and depression (HADS), CRP level.

Results and discussion. The RA activity in patients of the 1st and 2nd groups did not differ statistically significantly. Patients of the 1st group showed significantly higher indicators of the severity of pain, PGA and anxiety than patients of the control group: 71.0 ± 12.5 and 54.7 ± 17.5 mm, respectively ($p < 0.001$); 61.0 ± 13.1 and 53.7 ± 15.3 mm ($p = 0.045$); 62.1 and 28.6% (HADS ≥ 7 ; $p < 0.001$), respectively.

Conclusion. SNP are associated with higher rates of pain intensity, PGA, and anxiety in RA patients with moderate to high disease activity.

Key words: rheumatoid arthritis; activity; DAS28; symptoms of neuropathic pain; pain; general assessment of health status; anxiety; depression.

Contact: Elena Yuryevna Polishchuk; dr.pogozheva@gmail.com

For reference: Polishchuk EYu, Filatova ES, Karateev AE, et al. Comparison of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients with moderate or high disease activity depending on the presence or absence of symptoms of neuropathic pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):13–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-13-18

Современная концепция ведения больных ревматоидным артритом (РА) предполагает тщательный медикаментозный контроль с целью достижения максимально низкого уровня активности заболевания и в конечном счете — состояния ремиссии. Для определения активности РА лечащий врач должен регулярно проводить оценку состояния больного с использованием рекомендованных ассоциацией ревматологов России стандартных инструментов, прежде всего индекса DAS28. Сохранение активности болезни или развитие ее обострения на фоне лечения требует обязательной коррекции индивидуальной терапевтической схемы [1, 2].

Некоторые параметры, входящие в оценку активности РА, такие как число болезненных суставов (ЧБС) и общая оценка больным состояния здоровья (ООСЗ), являются субъективными и могут зависеть не только от выраженности системного воспаления, но и от психоэмоциональных особенностей пациента и наличия коморбидной патологии. Поэтому при определении состояния больного необходимо рассматривать целостную картину болезни, в том числе такие проявления, как депрессия, тревожность, негативный настрой, а также признаки центральной сенситизации (ЦС), которые могут существенно влиять на характер и выраженность жалоб [1–4].

ЦС — синдром, связанный с нейропластическими изменениями ноцицептивной системы, возникающими на фоне длительной болевой афферентации и системного иммунного воспаления. ЦС сопровождается значительным снижением болевого порога, гипералгезией, развитием синдрома распространенной боли и фибромиалгии. ЦС существенно отягощает течение РА и способствует сохранению ряда симптомов (прежде всего, боли и утомляемости) даже при значительном снижении активности заболевания [5, 6].

В серии исследований показана зависимость выраженности суставной боли и ООСЗ при РА от симптомов невропатической боли — СНБ (neuropathic pain-like symptoms), появление которых связано с ЦС. Установлено, что пациенты с СНБ и ЦС хуже отвечают на терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), реже достигают низкой активности РА и ремиссии [7, 8].

Существенное негативное влияние СНБ на общее состояние пациентов с ревматическими заболеваниями продемонстрировано в ряде отечественных исследований [9]. Тем не менее многие аспекты данной проблемы остаются недостаточно изученными. В частности, до настоящего времени нет четких данных о влиянии СНБ и ЦС на клинические проявления РА у пациентов с недостаточным эффектом БПВП.

Цель исследования — изучение влияния СНБ на клиническую картину РА у пациентов с недостаточной эффективностью БПВП и сохраняющейся умеренной или высокой активностью заболевания.

Пациенты и методы. В 1-ю (основную) группу вошли 58 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствовав-

ших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и поступивших в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в связи с обострением или сохранявшейся активностью заболевания (DAS28 $\geq 3,2$) на фоне проводимой терапии, у которых были выявлены СНБ при анкетировании с помощью опросников DN4 (≥ 4) и PainDETECT (≥ 13). Во 2-ю (контрольную) группу включено 48 пациентов с обострением или сохранявшейся активностью РА, сопоставимых по полу, возрасту и длительности болезни с пациентами 1-й группы, но при этом не имевших СНБ (DN4 ≤ 4 и PainDETECT ≤ 13).

Среди пациентов преобладали женщины среднего и старшего возраста (от 19 до 82 лет), с большой длительностью РА, серопозитивные по ревматоидному фактору, с развернутой клинической стадией, получавшие лечение метотрексатом (МТ) или лефлуномидом (ЛЕФ). Каждый 5-й пациент использовал ГИБП, половина больных — глюкокортикоиды (ГК) и подавляющее большинство — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; табл. 1).

Осмотр и анкетирование пациентов проводились ревматологом и неврологом. Пациентов обеих групп сравнивали по активности РА (DAS28; Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI), интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм), ООСЗ (по ВАШ), ЧБС, числу припухших суставов (ЧПС), выраженности функциональных нарушений (Health Assessment Questionnaire, HAQ), наличию тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS), параметрам качества жизни (EQ-5D), уровню СРБ.

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

Для статистической обработки полученных данных использовали программу SPSS19.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, в случае отсутствия нормального распределения — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), качественные показатели — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применяли критерий Манна–Уитни для независимых выборок, качественных значений — критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. Пациенты 1-й и 2-й групп не различались по возрасту, полу, длительности болезни и индексу массы тела (ИМТ). Не отмечено значимого различия по ЧБС и ЧПС, показателям активности РА (DAS28, CDAI, SDAI), функциональным нарушениям (HAQ), качеству жизни (EQ-5D) и признакам депрессии (HADS). В то же время у пациентов с СНБ выявлены значимо более высокие выраженность боли, ООСЗ и показатели тревоги (HADS). Имелось значимое различие между группами в частоте как субклинически (HADS > 7), так и клинически (HADS > 10) выраженной тревоги, а также среднего значения тревоги по HADS. При этом уро-

вень СРБ оказался значимо ниже в 1-й группе по сравнению с контролем (табл. 2, см. рисунок).

Определена взаимосвязь СНБ с высокой активностью РА по DAS28 ($>5,1$), CDAI (>22) и SDAI (>26), сильной болью (≥ 70 мм ВАШ), клинически выраженной депрессией и тревогой (HADS >10). Согласно проведенным расчетам, вероятность развития выраженной боли и тревоги значимо чаще отмечалась у пациентов с СНБ (табл. 3).

Обсуждение. Как свидетельствуют полученные результаты, у больных РА наличие СНБ ассоциировалось с более выраженной субъективной оценкой боли, ООСЗ и тревогой. Эти проявления вносили существенный вклад в суммарную оценку активности заболевания, что затрудняло интерпретацию эффективности проводимой терапии.

Применение БПВП, среди которых препаратом первой линии является МТ, далеко не всегда обеспечивает эффективный контроль активности РА. Сохранение активности или обострение РА на фоне терапии БПВП требует коррекции лечения, во многих случаях — применения ГИБП или ингибиторов JAK (иJAK). Однако, учитывая высокую стоимость и риск развития серьезных нежелательных реакций при использовании последних, решение вопроса об их назначении должно быть хорошо обоснованным. Поэтому столь важно выявлять среди больных РА с резистентностью к БПВП пациентов с симптомами ЦС, депрессии и тревоги. У этих больных умеренная или высокая активность РА, определенная с помощью стандартных индексов (в частности, DAS28), в ряде случаев может быть связана не с высокой активностью иммунновоспалительного процесса, а с наличием выраженной хронической боли. Такие пациенты могут иметь высокие значения ООСЗ и ЧБС, но относительно низкие показатели СОЭ, СРБ и ЧПС. Это предположение подтверждают данные нашего исследования. Так, у больных РА с СНБ по сравнению с контрольной группой, имелись меньшие показатели ЧПС и ЧБС и значимо более низкий средний уровень СРБ (4,5 и 18,4 мг/л соответственно). При этом как среднее значение выраженности боли, так и число пациентов с сильной болью (>70 мм ВАШ), а также среднее значение ООСЗ были значимо выше в группе больных РА с СНБ, чем в контрольной группе.

Выделение группы больных с ЦС, депрессией и тревогой имеет принципиальное значение, поскольку в ряде случаев добиться существенного улучшения их состояния позволяет рациональное применение антидепрессантов, габапентиноидов и психотерапевтических подходов, а не более мощной противовоспалительной терапии, включающей ГИБП или иJAK.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов (n=101)
Table 1. General clinical characteristics of patients (n=101)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, %	17,8/82,2
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	50,5 $\pm$ 13,9
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 14]
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	25,8 $\pm$ 5,5
РФ+, %	84,2
Эрозивный артрит, %	83,2
Стадия РА, %:	
развернутая	64,4
поздняя	35,6
Системные проявления, %:	
ревматоидные узелки	9,9
васкулит	3,0
поражение соматосенсорной системы*	27,8
серозит	2,0
синдром Шёгрена	7,9
Терапия, %:	
МТ	58,4
ЛЕФ	25,8
СФ	8,9
комбинация БПВП	6,9
ГИБП (всего)	20,8
РТМ	11,9
АБЦ	3,0
АДА	2,0
ТЦЗ	2,0
ЦЗП	2,0
ГК	50,0
НПВП	84,0

Примечание. * — выявленные при детальном неврологическом осмотре признаки поражения соматосенсорной системы (чувствительные нарушения, туннельные синдромы, полиневропатия и др.). СФ — сульфасалазин; РТМ — ритуксимаб; АБЦ — абатацепт; АДА — адалимумаб; ТЦЗ — тоцилизумаб; ЦЗП — цертолизумаб.

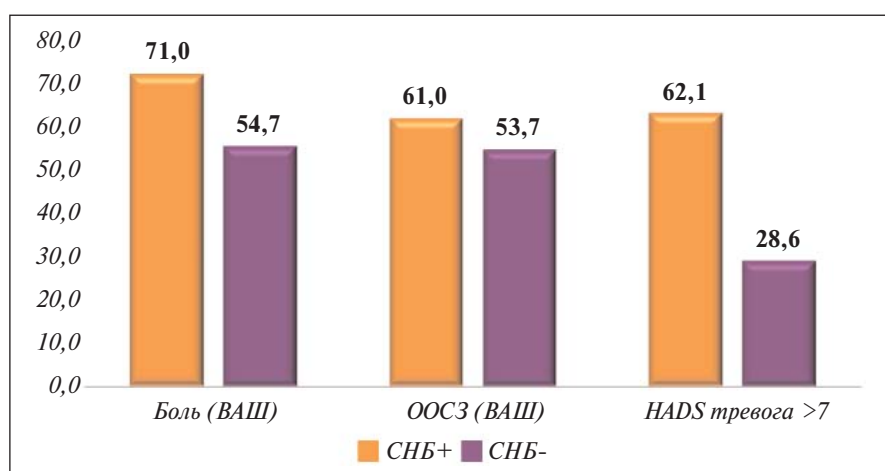
В цели исследования не входила оценка непосредственно наличия ЦС, а использовался такой маркер дисфункции ноцицептивной системы, как СНБ. Важно отметить, что развитие СНБ во многих случаях не было связано с органическим поражением нервной системы, т. е. речь не идет об истинной невропатической боли. При РА неврологическая патология может возникать как системное проявление или осложнение этого заболевания, а также как коморбидное состояние (например, при сопутствующем сахарном диабете). В настоящем исследовании, клинические симптомы поражения периферической нервной системы, такие как нарушение чувствительности, признаки туннельных синдромов, множественной моно- или полиневропатии, отмечались у 20 (27,8%) пациентов. В то же время, по данным опросников DN4 и PainDETECT, СНБ выявлялись существенно чаще, чем признаки поражения нервной системы, — у 58 (57,4%) больных. Это позволяет предполагать, что ведущую роль в развитии СНБ при РА играет не поражение периферических нервов, а функциональные изменения ноцицептивной системы (ЦС), связанные с хронической болью и иммунновоспалительным процессом.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических показателей у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 2. Comparative characteristics of clinical indicators in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=43)	p
Женщины, %	84,5	79,1	0,482
Возраст, годы, М±σ	53,0±11,9	48,8±14,4	0,116
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [4; 14,25]	9 [5; 13]	0,728
ИМТ, кг/м², М±σ	26,1±5,4	25,6±5,7	0,616
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 11]	9 [5; 13]	0,069
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]	5 [2; 10]	0,118
Боль по ВАШ, М±σ	71,0±12,5	54,7±17,5	0,000
ООСЗ по ВАШ, М±σ	61,0±13,1	53,7±15,3	0,045
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [1,5; 10,5]	18,4 [7,6; 35,4]	0,000
DAS28, М±σ	4,8±0,93	5,1±0,93	0,073
SDAI, М±σ	26,5±10,1	28,5±11,5	0,467
CDAI, М±σ	25,0±9,3	26,7±10,5	0,492
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,25 [0,88; 1,91]	1,25 [0,81; 1,88]	0,346
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [-0,02; 0,52]	0,52 [0,08; 0,62]	0,124
HADS тревога, %:			
>7	62,1	28,6	0,001
>10	29,3	9,5	0,017
HADS тревога, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [7; 11]	6 [3; 9]	0,000
HADS депрессия, %:			
>7	50,0	38,1	0,238
>10	20,7	9,5	0,133
HADS депрессия, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5; 10]	6 [4; 9]	0,140
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [13; 18]	6 [3; 10]	0,000

Полученные нами данные о влиянии СНБ на клинические проявления РА согласуются с результатами ряда работ зарубежных авторов. Так, F. Salaffi и соавт. [10] сравнивали достижение ремиссии у 115 больных РА в зависимости от наличия СНБ (>18 баллов по опроснику PainDETECT). Было показано, что у при наличии СНБ ремиссия наблюдалась значительно реже — лишь у 1 из 15 больных (p=0,0023).

Представляет интерес исследование S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [11], основанное на анализе данных 7054 больных РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, включенных в датский регистр DANBIO. СНБ (13–18 и >18 баллов по PainDETECT) имелись у 24 и 20%; 27 и 28%; 24 и 21% больных соответственно и ассоциировались со значимо



Различие в оценке боли, ООСЗ и выраженности тревоги у больных РА с наличием и отсутствием СНБ, %
Difference in the assessment of pain, PGA and the severity of anxiety in RA patients with and without SNP, %

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

более высоким уровнем боли и активности РА по DAS28-СРБ.

Взаимосвязь ЦС с СНБ подтверждает недавно опубликованное исследование М. Saitou и соавт. [12], оценивавших клинические проявления у 240 больных РА. У 7,5% пациентов с помощью опросника CSI (Central Sensitisation Inventory) были выявлены признаки ЦС, которые статистически значимо коррелировали с СНБ (зафиксированными с помощью PainDETECT), тревогой и депрессией, а также шкалой симптомов фибромиалгии.

Р.М. Ten Klooster и соавт. [13] было проведено сравнение активности РА у 108 больных в зависимости от наличия или отсутствия «неноцицептивной» боли (PainDETECT >18). Было показано, что пациенты с высоким значением PainDETECT имели также более высокий уровень DAS28 ($p<0,001$) и меньшую вероятность достижения ремиссии ($p=0,022$).

В исследовании К. Noda и соавт. [14], включавшем 145 больных РА, было установлено, что наличие СНБ (PainDETECT >13) ассоциировалось с более низкой оценкой качества жизни (по SF-36).

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают необходимость тщательного обследования больных с обострением или сохранением активности РА с целью выявления у них СНБ, поскольку данный феномен существенно влияет на оценку ак-

Таблица 3. Факторы, связанные с СНБ
Table 3. Factors associated with SNP

Фактор	Количество больных, %	ОШ (95% ДИ)	p
DAS28 >5,1: СНБ+ СНБ-	46,8 65,4	0,466 (0,207–1,046)	0,063
SDAI >26: СНБ+ СНБ-	51,0 63,0	0,614 (0,277–1,359)	0,228
CDAI >22: СНБ+ СНБ-	56,6 58,3	0,932 (0,423–2,053)	0,861
Боль ≥70 мм по ВАШ: СНБ+ СНБ-	67,9 44,4	2,639 (1,171–5,947)	0,018
HADS тревога >10: СНБ+ СНБ-	81,0 51,9	3,939 (1,216–12,758)	0,017
HADS депрессия >10: СНБ+ СНБ-	75,0 54,8	2,478 (0,739–8,314)	0,133

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

тивности заболевания. Для этого целесообразно внедрять в рутинную клиническую практику опросники PainDETECT и CSI, консультации и осмотр больных РА неврологами. Требуются дальнейшие исследования, основанные на длительном динамическом наблюдении более крупных когорт больных РА с СНБ, получающих лечение различными БПВП и препаратами, влияющими на ЦС и СНБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
2. 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: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018; 56(3):363–71. (In Russ.)].
3. Wilke WS. Is a Fundamental Change in the Interpretation of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Necessary? *J Clin Rheumatol*. 2019 Sep;25(6):272–7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000937.
4. Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jul;45(4):255–61. doi: 10.3109/03009742.2015.1095943. Epub 2015 Dec 21.
5. Mathias K, Amarnani A, Pal N, et al. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Jul 16;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0.
6. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm*. 2020 Sep 12;2020:2076328. doi: 10.1155/2020/2076328. eCollection 2020.
7. Kaplan C, Minc A, Basu N, Schrepf A. Inflammation and the Central Nervous System in Inflammatory Rheumatic Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Dec 5;21(12):67. doi: 10.1007/s11926-019-0870-5.
8. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct; 84(5):511–3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001.
9. Филатова ЕС, Лила АМ. Вклад нейронных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43–9. [Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):43–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49
10. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The Effect of Neuropathic Pain Symptoms on Remission in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(2):154–61. doi: 10.2174/1573397114666180806142814.
11. Riefberg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014. eCollection 2017.
12. Saitou M, Noda K, Matsushita T, et al. Central sensitisation features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: a cross-sectional study using the central

sensitisation inventory. *Clin Exp Rheumatol*.

2021 Jun 8. Epub ahead of print.

13. Ten Klooster PM, de Graaf N,

Vonkeman HE. Association between pain

phenotype and disease activity in rheumatoid

arthritis patients: a non-interventional, longi-

tudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*.

2019 Nov 29;21(1):257. doi: 10.1186/

s13075-019-2042-4.

14. Noda K, Tajima M, Oto Y, et al.

How do neuropathic pain-like symptoms

affect health-related quality of life among

patients with rheumatoid arthritis? A compar-

ison of multiple pain-related parameters.

Mod Rheumatol. 2020 Sep;30(5):828-34.

doi: 10.1080/14397595.2019.1650462.

Epub 2019 Aug 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2021/19.10.2021/22.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (AAAA-A19-119021190146-9).

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-A19-119021190146-9 «Pain control in rheumatic diseases: conservative therapy and surgical methods».

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.

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

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-862>

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

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

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-817>

Анализ факторов, определяющих развитие послеоперационной боли у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов

Глемба К.А.¹, Каратеев А.Е.¹, Макаров М.А.¹, Макаров С.А.¹, Бялик Е.И.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

Хроническая послеоперационная боль (ПОБ) — серьезное осложнение тотального эндопротезирования (ТЭ) коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов.

Цель исследования — определение факторов, ассоциирующихся с ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС или ТБС.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 124 пациента с ОА КС или ТБС (возраст 63,6±9,9 года, 63% женщины и 37% мужчины), которым было проведено ТЭ КС или ТБС. ПОБ определяли как боль ≥40 мм по числовой рейтинговой шкале, персистирующую ≥3 мес. Ее наличие оценивалось через 3 и 6 мес путем телефонного опроса. Проведено сопоставление пациентов с ПОБ и ее отсутствием по ряду факторов, выделенных до операции.

Результаты и обсуждение. Частота ПОБ составила 27,4%. Не выявлено различия в частоте ПОБ у пациентов после ТЭ КС или ТБС: 28,1 и 26,9% ($p=0,88$). ПОБ статистически значимо была связана с такими параметрами, как более высокие индекс массы тела (ИМТ); интенсивность боли в покое; оценка нарушения самочувствия; индекс WOMAC боль, скованность и общий; выраженность симптомов невропатической боли (PainDETECT); признаки депрессии и тревожности (HADS).

Риск ПОБ был значимо выше ($p<0,05$) при ИМТ >30 кг/м² (отношение шансов, ОШ 2,755; 95% доверительный интервал, ДИ 1,053–7,206), боли в покое ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ОШ 1,349; 95% ДИ 0,478–3,803), показателях PainDETECT ≥13 (ОШ 3,598; 95% ДИ 1,048–12,36) и HADS депрессия ≥8 (ОШ 2,193; 95% ДИ 0,745–6,454), наличии ≥2 источников боли (ОШ 6,996; 95% ДИ 2,358–20,756).

Заключение. Выявлено, что риск ПОБ после ТЭ КС и ТБС выше у пациентов с избыточной массой тела, выраженной предоперационной болью, признаками невропатической боли и депрессии, а также при наличии нескольких источников боли (кроме пораженного сустава, подлежащего ТЭ).

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; тазобедренный сустав; тотальное эндопротезирование; послеоперационная боль; факторы риска; невропатическая боль; депрессия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Глемба КА, Каратеев АЕ, Макаров МА и др. Анализ факторов, определяющих развитие послеоперационной боли у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов. Современная ревматология. 2021;15(6):19–25.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-19-25

Analysis of the factors determining the development of postoperative pain in patients after knee and hip replacement surgery

Glemba K.A.¹, Karateev A.E.¹, Makarov M.A.¹, Makarov S.A.¹, Bialik E.I.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

Chronic postoperative pain (POP) is a serious complication of total replacement (TR) of the knee (KJ) and hip (HJ) joints.

Objective: to determine the factors associated with POP in patients after TR of KJ or HJ.

Patients and methods. The study group consisted of 124 patients with knee osteoarthritis or hip osteoarthritis (age 63.6±9.9 years, 63% women and 37% men) who underwent TR of KJ or HJ. POP was defined as pain ≥40 mm on a numerical rating scale persistent for ≥3 months. Its presence was assessed after 3 and 6 months by telephone survey. Comparison of patients with POP and without it was carried out for a number of factors identified before surgery.

Results and discussion. The incidence of POP was 27.4%. There was no difference in the incidence of POP in patients after TR of KJ or HJ: 28.1% and 26.9% ($p=0,88$). POP was statistically significantly associated with parameters such as higher body mass index (BMI); the inten-

sity of pain at rest; general assessment of impairment; WOMAC index pain, stiffness and overall; severity of symptoms of neuropathic pain (PainDETECT); signs of depression and anxiety (HADS).

The risk of POP was significantly higher ($p < 0.05$) with BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (odds ratio, OR 2.755; 95% confidence interval, CI 1.053–7.206), rest pain $\geq 40 \text{ mm}$ on a visual analog scale (OR 1.349; 95% CI 0.478–3.803), PainDETECT scores ≥ 13 (OR 3.598; 95% CI 1.048–12.36) and HADS depression ≥ 8 (OR 2.193; 95% CI 0.745–6.454), presence of ≥ 2 sources of pain (OR 6.996; 95% CI 2.358–20.756).

Conclusion. It was found that the risk of POP after TR of KJ and HJ is higher in patients with overweight, severe preoperative pain, signs of neuropathic pain and depression, as well as in the presence of several sources of pain (except for the affected joint, that was replaced surgically).

Key words: osteoarthritis; knee joint; hip joint; total replacement; postoperative pain; risk factors; neuropathic pain; depression.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Glemba KA, Karateev AE, Makarov MA, et al. Analysis of the factors determining the development of postoperative pain in patients after knee and hip replacement surgery. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):19–25.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-19-25

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) — радикальный хирургический метод, который широко используется при терминальной стадии остеоартрита (ОА) коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов. Ежегодно в США проводится около 1 млн, в Великобритании — 300 тыс, в России (по данным на 2017 г.) — 113 тыс. таких операций. В связи с общим старением популяции и увеличением доли людей пожилого возраста, страдающих ОА КС и/или ТБС (из них до 25% имеют III и IV рентгенологические стадии), число проведенных ТЭ неуклонно растет [1–4].

ТЭ позволяет уменьшить страдания пациента и восстановить нарушенную вследствие тяжелого деструктивного поражения крупных суставов функцию. Согласно данным метаанализа, включавшего 191 исследование ($n=59\,667$), выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм) до ТЭ КС составляла в среднем 64,0 мм, а через 3 мес после операции — 24,1 мм, через 6 мес — 20,4 и через 12 мес — уже 16,9 мм. Аналогично показатели функции (средневзвешенная оценка функции по шкале от 0 до 100, где 0 — худший результат) повышались с 47,1 в предоперационном периоде до 72,8; 76,3 и 78,1 через 3, 6 и 12 мес соответственно [5].

Однако не во всех случаях ТЭ обеспечивает хороший функциональный результат: примерно 20% больных были не удовлетворены ее исходом. Наиболее частым осложнением, снижающим эффективность ТЭ КС и ТБС, является послеоперационная боль (ПОБ), которая негативно влияет на качество жизни и трудоспособность пациентов [6–8]. Сегодня в связи с широкой распространенностью ОА, которым страдает примерно 10% современной популяции, и растущей потребностью в хирургической помощи при этом заболевании ПОБ относят к наиболее важным проблемам ортопедической и ревматологической практики [6–8].

Одним из ключевых направлений профилактики ПОБ считается ее прогнозирование. Определение факторов риска ПОБ позволит заранее отобрать группы больных ОА, нуждающихся в особом внимании, специальной предоперационной подготовке и мультимодальных программах послеоперационного лечения и реабилитации [9, 10].

Однако до настоящего времени предикторы развития ПОБ не идентифицированы. Так, по данным метаанализа 35 исследований ($n=138\,039$), в качестве факторов, влияющих на неудачный исход ТЭ ТБС, рассматривались возраст, рентгенологическая стадия, индекс массы тела (ИМТ), исходная боль, функциональные и психоэмоциональные нарушения. Однако различие в исследуемых группах не позво-

лило сделать однозначные выводы о предиктивной роли этих параметров [11].

Учитывая актуальность данной темы, целью настоящей работы было определение факторов, которые ассоциируются с развитием ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС или ТБС.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 124 пациента с ОА КС или ТБС (средний возраст $63,6 \pm 9,9$ года, 63% женщины и 37% мужчины), которым в 2019–2020 гг. в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) было проведено ТЭ КС или ТБС. Показаниями для операции являлись выраженная боль и нарушение функции (по мнению врача и пациента), III–IV рентгенологическая стадия ОА (по Kellgren–Lowrence) и отсутствие эффекта консервативной терапии на протяжении не менее 6 мес.

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз ОА КС или ТБС в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) 1991 г.; наличие показаний для проведения ТЭ; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для ТЭ, а также системных воспалительных ревматических заболеваний, онкологической, инфекционной или висцеральной патологии, способной вызвать поражение скелетно-мышечной системы; развитие серьезных осложнений в раннем послеоперационном периоде (инфекции, тромбоэмболия, кровотечение, вывих сустава, перипротезные переломы и др.).

Все пациенты перед операцией прошли обследование с использованием стандартных тестов и опросников. Оценивались ИМТ, выраженность боли в покое и при движении, общее самочувствие (по ВАШ, 0–100 мм), индекс WOMAC, признаки невропатической боли по опроснику PainDETECT, признаки депрессии и тревожности по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), число источников боли, т. е. число областей скелетно-мышечной системы, в которых пациент испытывал умеренную/сильную боль (например, кроме КС или ТБС, подлежащего ТЭ, имелись поражение контралатерального сустава, неспецифическая боль в поясничном отделе спины — НБС, — патология плечевого сустава и др.).

Характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Большинство составляли женщины старшего возраста с выраженной болью при движении, сохранявшейся и в покое, требующей регулярного приема нестероидных про-

тивовоспалительных препаратов (НПВП). Число больных ОА КС и ОА ТБС было примерно одинаковым – 46 и 54%.

Развитие ПОБ оценивали через 3 и 6 мес после успешной операции и выписки больного из стационара. Наличие ПОБ фиксировали по результатам телефонного опроса, если пациент сообщал о сохранении или появлении умеренной или выраженной (≥ 40 мм по числовой рейтинговой шкале) боли в области ТЭ, которая продолжалась не менее 3 мес, вызывала беспокойство и/или требовала регулярного приема НПВП.

Проводили сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием ПОБ по различным клиническим и анамнестическим параметрам, оцененным в предоперационном периоде.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ полученных данных был выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), в случае отсутствия нормального распределения – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости ($p < 0,05$).

Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. В процессе поиска предикторов ПОБ были применены однофакторная и многофакторная модели логистической регрессии с последующим выделением сочетания показателей, обладающих наибольшей предсказательной ценностью.

Результаты. Ни у одного из 124 больных в раннем послеоперационном периоде и при последующем наблюдении не отмечено тяжелых хирургических осложнений (инфекции, тромбоэмболия, вывих сустава, перипротезный перелом и др.). Развитие ПОБ в течение 6 мес наблюдения было зафиксировано у 34 (27,42%) пациентов. Не выявлено различия в частоте данного осложнения у больных после ТЭ КС или ТБС: 28,07 и 26,87% соответственно ($p = 0,88089$).

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=124)
Table 1. Characteristics of the study group (n=124)

Показатель	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	62,9/37,1
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	63,61 $\pm$ 9,86
Возраст ≥ 65 лет, %	53,22
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	29,88 $\pm$ 4,44
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	45,16
ОА КС / ОА ТБС, %	45,97/54,03
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lowrence, %:	
III	73,8
IV	26,2
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [5,00; 10,00]
Боль в покое по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [30,0; 33,75]
Боль при движении по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	68,10 $\pm$ 11,43
Общее самочувствие по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	48,78 $\pm$ 12,39
WOMAC, $M \pm \sigma$:	
боль	229,79 $\pm$ 52,34
скованность	98,31 $\pm$ 26,46
функция	858,07 $\pm$ 160,49
общий	1189,03 $\pm$ 204,70
PainDETECT, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [4,0; 11,0]
PainDETECT ≥ 13 , %	13,70
HADS депрессия, $M \pm \sigma$	6,69 $\pm$ 2,55
HADS депрессия ≥ 8 , %	24,19
HADS тревожность, $M \pm \sigma$	5,89 $\pm$ 2,66
HADS тревожность ≥ 8 , %	14,52
Регулярный прием НПВП, %	83,06

Сравнение ряда количественных параметров в группах больных с наличием и отсутствием ПОБ представлено в табл. 2. Отмечалось статистически значимое различие между группами по таким показателям, как ИМТ, интенсивность боли в покое и оценка общего самочувствия, индекс WOMAC боль, скованность и общий, выраженность симптомов невропатической боли (PainDETECT), депрессия и тревожность (HADS).

Сравнение серии качественных параметров у больных с ПОБ и без таковой представлено на рис. 1. Отмечена более высокая частота ПОБ у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², с исходно умеренной или выраженной болью в покое (≥ 40 мм ВАШ), вероятными симптомами невропатической боли (PainDETECT ≥ 13), вероятной депрессией (HADS ≥ 8), а также при наличии >1 источника скелетно-мышечной боли. Развитие ПОБ не зависело от пола (имелась тенденция к более высокой частоте ПОБ у женщин), не ассоциировалось с пожилым возрастом (≥ 65 лет) и наличием вероятной тревоги (HADS ≥ 8).

С целью поиска показателей, связанных с ПОБ, использована многофакторная модель логистической регрес-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнение клинических показателей у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ПОБ
Table 2. Comparison of clinical indicators in patients depending on the presence or absence of POP

Показатель	Отсутствие ПОБ	Наличие ПОБ	t	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	63,32 $\pm$ 9,93	64,38 $\pm$ 9,77	-0,53257	0,595302
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm \sigma$	29,17 $\pm$ 4,04	31,75 $\pm$ 4,95	-2,97272	0,003557
Боль в покое по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,0 [10,0; 30,0]	30 [20; 40]	-4,49751	0,000016
Боль при движении по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	67,94 $\pm$ 12,11	68,53 $\pm$ 9,58	-0,25318	0,800552
Общее самочувствие по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	45,99 $\pm$ 12,44	56,18 $\pm$ 8,79	-4,37350	0,000026
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,75; 12,00]	6,5 [4,5; 10,0]	0,14620	0,884003
СОЭ, мм/ч, $M \pm \sigma$	13,06 $\pm$ 8,26	11,41 $\pm$ 5,79	1,06420	0,289338
WOMAC, $M \pm \sigma$:				
боль	220,61 $\pm$ 53,32	254,12 $\pm$ 41,28	-3,30593	0,001244
скованность	93,39 $\pm$ 25,72	111,32 $\pm$ 24,16	-3,51997	0,000608
функция	841,39 $\pm$ 155,97	902,21 $\pm$ 166,22	-1,90238	0,059479
общий	1157,94 $\pm$ 200,59	1271,32 $\pm$ 195,08	-2,82857	0,005468
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,0; 9,0]	12 [7,0; 14,0]	-5,33000	0,000000
HADS, $M \pm \sigma$:				
депрессия	6,19 $\pm$ 2,60	8,00 $\pm$ 1,91	-3,69888	0,000326
тревога	5,58 $\pm$ 2,68	6,74 $\pm$ 2,42	-2,19849	0,029801

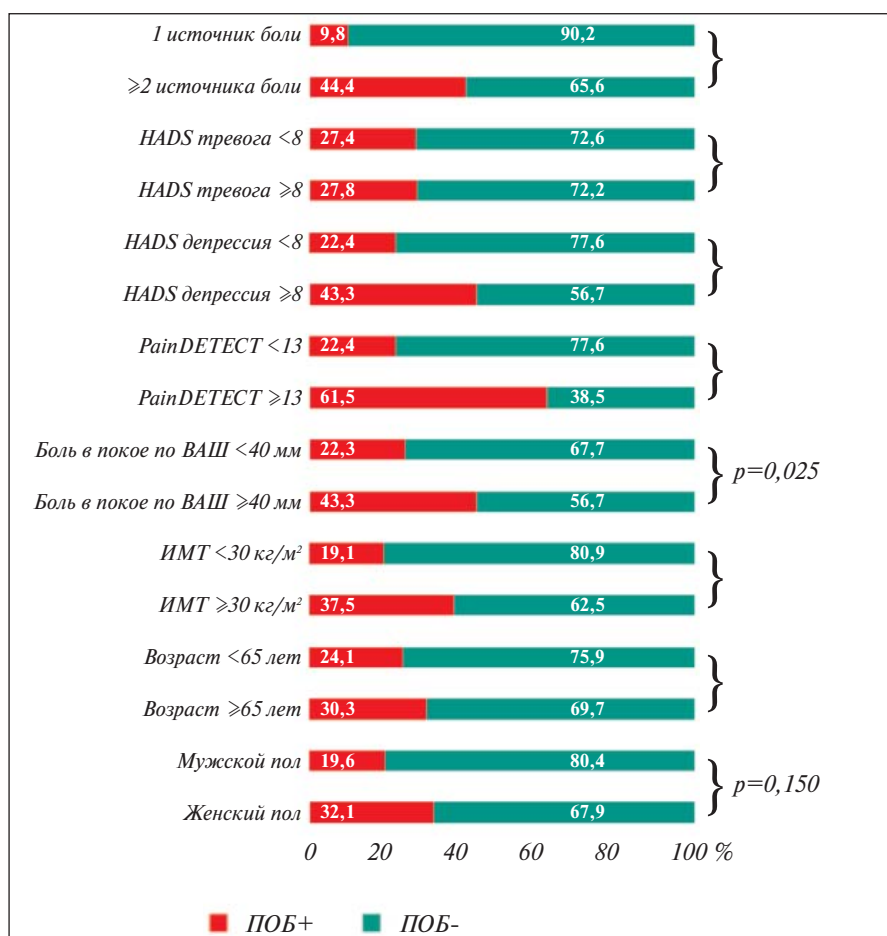


Рис. 1. Зависимость развития ПОБ от различных демографических и клинических параметров

Fig. 1. Dependence of POP development on various demographic and clinical parameters

сии с расчетом соответствующего отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ; табл. 3). Данные ROC-анализа вероятности ПОБ, согласно примененной модели, представлены на рис. 2. Площадь под кривой составила 0,811 (0,726; 0,896; $p=0,001$). Для точки разделения равной 0,5 чувствительность достигала 50%, специфичность — 91%. Таким образом, в результате поиска наилучшего сочетания параметров, ассоциирующихся с ПОБ, с помощью многофакторного метода были определены показатели: ИМТ ≥ 30 $кг/м^2$, PainDETECT ≥ 13 , ≥ 2 источника боли. Соответственно, при отсутствии любого из этих показателей вероятность развития ПОБ была крайне мала (2,94%), при наличии одного показателя она составляла 24,44%, двух — 44,44%, трех — 100%.

Обсуждение. Согласно полученным результатам, избыточная масса тела, исходно более выраженные клинические симптомы поражения скелетно-мышечной системы (боль в покое, WOMAC боль, скованность и общий), несколько источников боли, более высокая оценка нарушения самочувствия, а также признаки невропатической боли и депрессии четко коррелируют с частотой ПОБ. При этом принципиальное значение имеет комбинация таких факторов, как из-

быточная масса тела (ИМТ ≥ 30 кг/м²), вероятная невропатическая боль (PainDETECT ≥ 13) и >1 источника скелетно-мышечной боли.

Полученные нами данные в целом соответствуют результатам зарубежных исследований. Недавно была опубликована работа E.L. Heath и соавт. [12], в которой оценивалась удовлетворенность результатами операции у 3215 пациентов, перенесших ТЭ ТБС, и у 4982 пациентов, которым было выполнено ТЭ КС. Через 6 мес после операции умеренная/выраженная ПОБ (согласно EQ-5D) отмечалась у 16,1 и 22,1% пациентов. Эти данные близки к результатам нашего исследования.

Факторы риска ПОБ, выявленные в нашем и зарубежных исследованиях, также совпадают. Так, С. Hernandez и соавт. [13] провели метаанализ 37 исследований, в которых определялось влияние различных предоперационных параметров на развитие ПОБ после ТЭ КС и ТБС. К наиболее важным факторам риска ПОБ были отнесены избыточная масса тела, выраженная предоперационная боль и нарушение функции, психоэмоциональные расстройства (особенно депрессия), пожилой возраст и низкий уровень образования. Эти же параметры выделены как предикторы ПОБ в упомянутом выше метаанализе 35 исследований [11].

Роль высокого ИМТ в развитии ПОБ установлена не во всех исследованиях. Тем не менее в ряде крупных работ показано важное значение ИМТ (особенно, если речь идет о морбидном ожирении) в развитии осложнений после ТЭ КС и ТБС. Это подтверждает масштабное исследование J. Singh и D. Lewallen [14], оценивавших частоту и предикторы ПОБ у 5707 и 3289 больных, перенесших ТЭ ТБС, в течение 2 и 5 лет наблюдения соответственно. Было показано, что ИМТ ≥ 35 кг/м² четко ассоциировался с развитием умеренной/выраженной ПОБ: ОШ – 1,8 (95% ДИ 1,2–2,8). Аналогичные данные были получены при анализе исходов ТЭ КС через 2 года и 5 лет у 7139 и 4234 пациентов. Так, ИМТ ≥ 40 кг/м² коррелировал с необходимостью регулярного приема НПВП: ОШ – 1,6 (95% ДИ 1,1–2,5) [15].

Негативное влияние избыточной массы тела на развитие ПОБ может определяться повышенной механической нагрузкой на оперированный сустав, системным воспалением, связанным с ожирением (гиперпродукция адипокинов), а также коморбидной патологией (в частности, сахарным диабетом 2-го типа) [16].

Не вызывает сомнения роль исходно выраженной боли и депрессии как важнейших предикторов развития ПОБ, что демонстрируют многие исследования, опубликованные в последние годы. Так, в работах J. Singh и D. Lewallen [14, 15] наличие депрессии значимо повышало необходимость регулярного использования НПВП после ТЭ ТБС: ОШ – 1,8 (95% ДИ 1,2–2,8) и ТЭ КС: ОШ – 1,7 (95% ДИ 1,1–2,5). Эти результаты хорошо согласуются с полученными нами данными, показавшими прямую корреляцию между выраженностью предоперационной боли, оценкой самочувствия, индексом WOMAC боль, выраженностью депрессии и развитием ПОБ.

Причина связи между тяжестью состояния пациента до операции и результатом хирургического лечения очевидна. Во-первых, выраженная предоперационная боль может указывать на персистирующее воспаление, более тяжелые структурные и биомеханические нарушения. В нашей рабо-

Таблица 3. Риск развития ПОБ в зависимости от прогностически значимых факторов
Table 3. Risk of POP development depending on prognostically significant factors

Показатель	ОШ	95% ДИ
Возраст >65 лет	1,02	0,393–2,65
ИМТ >30 кг/м ²	2,755	1,053–7,206
Боль по ВАШ в покое >40 мм	1,349	0,478–3,803
PainDETECT ≥ 13	3,598	1,048–12,36
HADS депрессия ≥ 8	2,193	0,745–6,454
Число источников боли ≥ 2	6,996	2,358–20,756

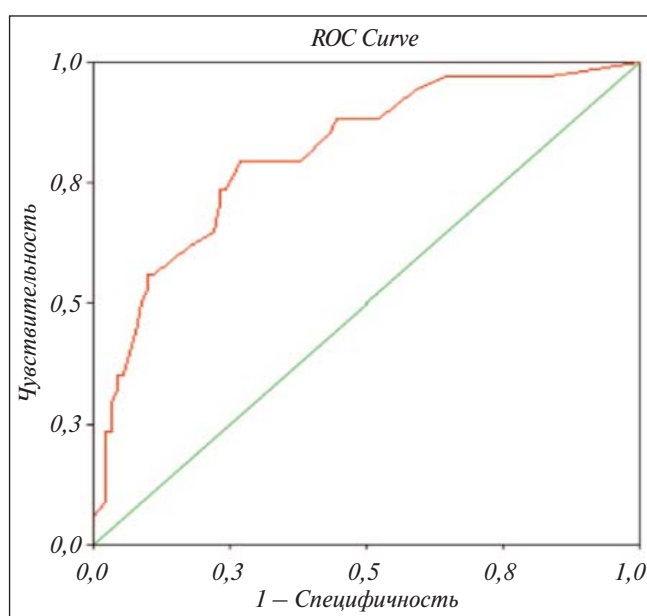


Рис. 2. Вероятность развития ПОБ, согласно логистической модели

Fig. 2. The probability of POP development, according to the logistic model affection

те с развитием ПОБ ассоциировалась боль, возникающая в покое, т. е. в большей степени вызванная воспалительным механизмом. Кроме того, выраженная исходная боль и функциональные нарушения способствуют формированию феномена хронической боли, обусловленного нейропластическими процессами и центральной сенситизацией (ЦС). Исходные психоэмоциональные нарушения, прежде всего депрессия, создают дополнительный неблагоприятный фон для хронизации болевых ощущений, в частности, блокируя естественные антиноцицептивные механизмы [17, 18].

В связи с этим особый интерес представляет оценка симптомов невропатической боли (опросник PainDETECT), появление которых, по всей видимости, определяется ЦС [19]. Так, в недавно опубликованном A.E. Wluka и соавт. [20] метаанализе 5 исследований показана четкая ассоциация между уровнем PainDETECT ≥ 13 и развитием ПОБ: ОШ – 2,05 (95% ДИ 1,51–2,79). D.B. Larsen и соавт. [21], изучив состояние 134 больных через 12 мес после ТЭ КС, отметили

корреляцию между интенсивной ПОБ и предоперационной болью ($r=0,424$, $p<0,001$), а также значением PainDETECT ($r=0,298$, $p=0,001$). В работе I.J. Koh и соавт. [22] было оценено наличие ЦС (опросник Central Sensitisation Inventory, CSI) у 222 больных, у которых планировалось ТЭ КС. Многомерный регрессионный анализ показал, что уровень ЦС до операции (опросник CSI) четко соотносился с неудовлетворенностью больных исходом операции через 2 года. Эти результаты подтверждают наши данные, согласно которым высокий показатель PainDETECT было одним из самых значимых предикторов ПОБ.

Мы установили, что риск ПОБ существенно выше при наличии нескольких источников боли. Очевидно, что множественная патология скелетно-мышечной системы (которая сохраняется в послеоперационном периоде), будет ухудшать качество жизни и поддерживать ЦС, а также психоэмоциональные нарушения, что существенно повышает вероятность развития хронической боли. Взаимосвязь ПОБ с коморбидной патологией суставов и позвоночника демон-

стрируют многие исследования [23–25]. Так, V. Singh и соавт. [26] при оценке исхода ТЭ КС у 234 больных выявили четкую корреляцию между самочувствием после операции и наличием НБС. P. Skrejborg и соавт. [27] в результате опроса 352 пациентов, перенесших ТЭ КС, пришли к выводу, что наличие иных источников скелетно-мышечной боли (кроме пораженного КС) ассоциировалось с многократным возрастанием риска ПОБ: ОШ – 6,70; $p=0,033$. Особенно высоким был риск ПОБ у пациентов, страдавших фибромиалгией: ОШ – 20,66; $p=0,024$.

Заключение. Таким образом, наше исследование позволило выделить ряд факторов, влияющих на развитие ПОБ после ТЭ КС и ТБС. Конечно, небольшие размеры исследуемой группы и относительно короткий период наблюдения снижают значимость полученных результатов. Требуются дальнейшие исследования для более четкого определения предикторов ПОБ и создания рекомендаций по пред- и послеоперационному ведению пациентов с высоким риском данного осложнения.

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

- 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.
- Lespasio MJ, Sultan AA, Piuze NS, et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2018; 22:17–084. doi: 10.7812/TPP/17-084.
- Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, et al. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2017; 21:16–183. doi: 10.7812/TPP/16-183.
- Вороков АА, Бортюлев ПИ, Хайдаров ВМ и др. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: показания к операции. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2020;8(3):355–64. [Vorokov AA, Bortulev PI, Haidarov VM, et al. Replacement of hip and knee: Indications for surgery. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2020;8(3):355–64. (In Russ.)].
- Sayah SM, Karunaratne S, Beckenkamp PR, et al. Clinical Course of Pain and Function Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Regression. *J Arthroplasty*. 2021 Jun 29;S0883-5403(21)00559-3. doi: 10.1016/j.arth.2021.06.019. Online ahead of print.
- Fink B, Lass R. Diagnostic Algorithm for Failure Analysis of Painful Total Hip Arthroplasties. *Z Orthop Unfall*. 2016 Oct; 154(5):527–44. doi: 10.1055/s-0042-109830. Epub 2016 Oct 11.
- Momoli A, Giarretta S, Modena M, Micheloni GM. The painful knee after total knee arthroplasty: evaluation and management. *Acta Biomed*. 2017 Jun 7;88(2S):60–7. doi: 10.23750/abm.v88i2-S.6515.
- Hafkamp FJ, Gosens T, de Vries J, Oudsten BL. Do dissatisfied patients have unrealistic expectations? A systematic review and best-evidence synthesis in knee and hip arthroplasty patients. *EFORT Open Rev*. 2020 Apr 2;5(4):226–40. doi: 10.1302/2058-5241.5.190015. eCollection 2020 Apr.
- Gaffney CJ, Pelt CE, Gililland JM, Peters CL. Perioperative Pain Management in Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2017 Oct;48(4):407–19. doi: 10.1016/j.jocl.2017.05.001. Epub 2017 Jun 29.
- Wall C, de Steiger R. Pre-operative optimisation for hip and knee arthroplasty: Minimise risk and maximise recovery. *Aust J Gen Pract*. 2020 Nov;49(11):710–4. doi: 10.31128/AJGP-05-20-5436.
- Hofstede SN, Gademan MG, Vliet Vlieland TP, et al. Preoperative predictors for outcomes after total hip replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 17;17:212. doi: 10.1186/s12891-016-1070-3.
- Heath EL, Ackerman IN, Cashman K, et al. Patient-reported outcomes after hip and knee arthroplasty: results from a large national registry. *Bone Jt Open*. 2021 Jun;2(6):422–32. doi: 10.1302/2633-1462.26.BJO-2021-0053.R1.
- Hernandez C, Diaz-Heredia J, Berraquero ML, et al. Pre-operative Predictive Factors of Post-operative Pain in Patients With Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Reumatol Clin*. Nov-Dec 2015;11(6):361–80. doi: 10.1016/j.reuma.2014.12.008. Epub 2015 Apr 1.
- Singh J, Lewallen D. Predictors of pain and use of pain medications following primary Total Hip Arthroplasty (THA): 5,707 THAs at 2-years and 3,289 THAs at 5-years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 May 13; 11:90. doi: 10.1186/1471-2474-11-90.
- Singh J, Lewallen D. Predictors of use of pain medications for persistent knee pain after primary Total Knee Arthroplasty: a cohort study using an institutional joint registry. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 16; 14(6):R248. doi: 10.1186/ar4091.
- Abella V, Scotecce M, Conde J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746. doi: 10.1155/2014/343746. Epub 2014 Feb 26.
- Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. *Pain Physician*. 2019 Sep;22(5):479–88.
- Richebe P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018 Sep; 129(3):590–607. doi: 10.1097/ALN.0000000000002238.
- Li CY, Ng Cheong Chung KJ, et al. Literature review of the causes of pain following total knee replacement surgery: prosthesis, inflammation and arthrofibrosis. *EFORT Open Rev*. 2020 Sep 30;5(9):534–43. doi: 10.1302/2058-5241.5.200031. eCollection 2020 Sep.
- Wluka AE, Yan MK, Lim KY, et al. Does preoperative neuropathic-like pain and central sensitisation affect the post-operative outcome of knee joint replacement for osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Nov; 28(11):1403–11. doi: 10.1016/j.joca.2020.07.010. Epub 2020 Aug 11.
- Larsen DB, Laursen M, Edwards RR, et al. The Combination of Preoperative Pain, Conditioned Pain Modulation, and Pain Catastrophizing Predicts Postoperative Pain 12 Months After Total Knee Arthroplasty. *Pain Med*. 2021 Jul 25;22(7):1583–90. doi: 10.1093/pm/pnaa402.
- Koh JJ, Kang BM, Kim MS, et al. How Does Preoperative Central Sensitization Affect Quality of Life Following Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Aug;35(8):2044–9. doi: 10.1016/j.arth.2020.

- 04.004. Epub 2020 Apr 10.
23. Lindberg MF, Miaskowski C, Rustøen T, et al. Factors that can predict pain with walking, 12 months after total knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2016 Dec;87(6):600-6. doi: 10.1080/17453674.2016.1237440. Epub 2016 Sep 23.
24. Lindberg MF, Schweitz TU, Aamodt A, et al. High pre- and postoperative symptom burden in non-responders to total knee arthroplasty. *PLoS One*. 2020 May 28;15(5):e0233347. doi:10.1371/journal.pone.0233347.
25. Perruccio AV, Fitzpatrick J, Power JD, et al. Sex-Modified Effects of Depression, Low Back Pain, and Comorbidities on Pain After Total Knee Arthroplasty for Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1074-80. doi: 10.1002/acr.24002. Epub 2020 Jul 3.
26. Singh V, Zak S, Robin JX, et al. Presence of back pain prior total knee arthroplasty and its effects on short-term patient-reported outcome measures. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021 May 26. doi: 10.1007/s00590-021-03010-3. Online ahead of print.
27. Skrejborg P, Petersen KK, Kold S, et al. Presurgical Comorbidities as Risk Factors For Chronic Postsurgical Pain Following Total Knee Replacement. *Clin J Pain*. 2019 Jul; 35(7):577-82. doi: 10.1097/AJP.0000000000000714.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.09.2021/30.10.2021/1.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (регистрационный номер АААА-А19-119021190146-9).

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 №АААА-А19-119021190146-9 «Pain control in rheumatic diseases: conservative therapy and surgical methods».

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.

Глемба К.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3971-2593>
 Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
 Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>
 Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>
 Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>
 Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Оценка влияния хронической боли на функциональный и физический статус пациентов старших возрастных групп

Наумов А.В.^{1,2}, Маневич Т.М.², Ховасова Н.О.^{1,2}, Мороз В.И.², Мешков А.Д.², Деменок Д.В.², Малышева А.А.²

¹Кафедра болезней старения и ²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, Москва 117997, ул. Островитянова 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Цель исследования — оценка структуры и влияния хронической боли (ХБ) на функциональный статус пациентов с гериатрическими синдромами.

Пациенты и методы. В исследование включено 370 гериатрических пациентов, которые были распределены в две группы. В группу А вошли 300 больных (средний возраст $75,1 \pm 8,25$ года) с ХБ, а в группу В — 70 лиц сопоставимого возраста ($75,1 \pm 7,75$ года) без ХБ. У всех участников исследования выявлена полиморбидность: индекс Charlson составил $5,55 \pm 1,59$ балла в группе А и $5,56 \pm 1,64$ балла в группе В ($p=0,963$). Всем пациентам проводилась комплексная гериатрическая оценка (КГО) для определения функционального статуса и диагностики гериатрических синдромов.

Результаты и обсуждение. По данным КГО синдром старческой астении выявлен у 127 (42,3%) пациентов с ХБ и у 20 (28,6%) без ХБ ($p=0,035$). Среднее число гериатрических синдромов в группе А равнялось $7,06 \pm 2,68$, в группе В — $5,2 \pm 1,8$ ($p<0,001$).

Пациенты группы А отличались от лиц без ХБ существенно большей степенью зависимости в повседневной жизни (индекс Бартел) и более низким баллом батареи тестов физического функционирования.

Заключение. У пациентов с ХБ установлены худшее физическое функционирование и большая степень зависимости от окружающих в повседневной жизни. При планировании наиболее эффективных комплексных стратегий лечения и предупреждения обострений ХБ необходимо учитывать функциональный статус пожилых пациентов.

Ключевые слова: хроническая боль; гериатрический синдром; функциональный статус; пожилой пациент; остеоартрит; хондроитин сульфат; комплексная гериатрическая оценка; саркопения; падения.

Контакты: Антон Вячеславович Наумов; nanton78@gmail.com

Для ссылки: Наумов АВ, Маневич ТМ, Ховасова НО и др. Оценка влияния хронической боли на функциональный и физический статус пациентов старших возрастных групп. Современная ревматология. 2021;15(6):26–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-26-32

Evaluation of the effect of chronic pain on the functional and physical status of patients in older age groups

Naumov A.V.^{1,2}, Manevich T.M.², Khovasova N.O.^{1,2}, Moroz V.I.², Meshkov A.D.², Demenok D.V.², Malysheva A.A.²

¹Department of age-related diseases, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

²Russian Gerontological Research and Clinical Center of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

¹1, Ostrovitianov street, Moscow 117997, Russia; ²16, 1st Leonov street, Moscow 129226, Russia

Objective: to assess the structure and influence of chronic pain (CP) on the functional status of patients with geriatric syndromes.

Patients and methods. The study included 370 geriatric patients who were divided into two groups. Group A included 300 patients (mean age 75.1 ± 8.25 years) with CP, and group B — 70 subjects of comparable age (75.1 ± 7.75 years) without CP. All study participants were found to have polymorbidity: the Charlson index was 5.55 ± 1.59 points in group A and 5.56 ± 1.64 points in group B ($p=0.963$). All patients underwent a comprehensive geriatric assessment (CGE) to determine the functional status and diagnose geriatric syndromes.

Results and discussion. According to the CGE data, senile asthenia syndrome was detected in 127 (42.3%) patients with CP and in 20 (28.6%) patients without CP ($p=0.035$). The average number of geriatric syndromes in group A was 7.06 ± 2.68 , in group B — 5.2 ± 1.8 ($p<0.001$).

Group A patients differed from those without CP in a significantly higher degree of dependence in daily life (Bartel index) and a lower score on the Physical Performance Battery.

Conclusion. Patients with CP have poorer physical functioning and a greater degree of dependence on others in their daily life. When planning the most effective complex strategies for the treatment and prevention of CP exacerbations, it is necessary to take into account the functional status of elderly patients.

Key words: chronic pain; geriatric syndrome; functional status; elderly patient; osteoarthritis; chondroitin sulfate; comprehensive geriatric assessment; sarcopenia; falling.

Contact: Anton Vyacheslavovich Naumov; nanton78@gmail.com

For reference: Naumov AV, Manevich TM, Khovasova NO, et al. Evaluation of the effect of chronic pain on the functional and physical status of patients in older age groups. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):26–32.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-26-322021-6-26-32

Хроническая боль (ХБ) в гериатрической практике рассматривается как отдельный синдром, относящийся к группе «гериатрических гигантов». Ее распространенность у лиц старше 65 лет достигает 40–60% [1], что сравнимо с эпидемией. ХБ у пожилых людей (>65 лет) сопровождается значительными физическими и психологическими страданиями, социальной изоляцией, инвалидностью и является серьезным бременем для систем здравоохранения [2].

Существует неопределенность в отношении эффективности медикаментозного лечения ХБ у пожилых людей, которая связана с их ограниченным включением в протоколы клинических исследований (КИ) [3]. Исключение пожилых людей из КИ имеет серьезные последствия как для результатов самих исследований, так и в целом для клинической практики. Многие вопросы, касающиеся долгосрочной безопасности и эффективности обезболивающих средств, предикторов ответа на терапию у пожилых пациентов, имеющих большое число сопутствующих и коморбидных заболеваний или когнитивные нарушения, пока не решены [4].

В настоящее время существуют доказательства связи ХБ с риском преждевременной смерти [5], а также ухудшением когнитивных функций [6]. Помимо этого, умеренные когнитивные нарушения и деменция могут влиять на восприятие боли и способность пациента оценивать ее выраженность, что еще больше осложняет принятие решения о выборе терапии [7].

Известно, что у пациентов любого возраста хроническая боль негативно отражается на качестве жизни [8], в первую очередь на физическом функционировании [6], способности работать и проводить досуг [2].

Цель исследования – оценка структуры и влияния ХБ на функциональный статус пациентов с гериатрическими синдромами.

Пациенты и методы. В исследование включено 370 гериатрических пациентов, которые были распределены в две группы. Группу А составили 300 больных (средний возраст $75,1 \pm 8,25$ года) с ХБ, группу В – 70 лиц сопоставимого возраста ($75,1 \pm 7,75$ года) без ХБ. Группы различались по полу и частоте выявления ряда коморбидных заболеваний: остеоартрита (ОА), дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, являющихся частой причиной ХБ. Среднее число заболеваний у одного пациента в группе А достигало $5,41 \pm 2,82$ и было статистически значимо больше, чем в группе В, – $4,54 \pm 1,97$ ($p=0,001$). Различий в средних значениях индекса коморбидности Charlson между группами не обнаружено ($5,55 \pm 1,59$ и $5,56 \pm 1,64$ балла соответственно; $p=0,963$). Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием ХБ представлена в табл. 1.

Наиболее частыми причинами ХБ у пациентов группы А являлись: ОА (88,3%), дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, в том числе остеохондроз, протрузии и грыжи межпозвоночных дисков (42,7%), и их сочетание (33,3% случаев). Средняя длительность болевого

синдрома составила $7,59 \pm 5,36$ года, средняя длительность его последнего обострения – $7,08 \pm 5,01$ дня. Все пациенты страдали скелетно-мышечной болью различной локализации (табл. 2).

Каждый 2-й пациент испытывал боль в крупных суставах, а каждый 3-й – в поясничном отделе позвоночника. В 9% случаев боль локализовалась в области сердца, головы и живота. Каждый 8-й пациент жаловался на боль в нескольких местах одновременно. Средняя интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) составила $48,2 \pm 20,74$ мм. Распределение пациентов в зависимости от интенсивности боли представлено на рисунке.

На момент осмотра большинство (70%) пациентов отмечали умеренную и сильную боль, у 90 (30%) зарегистрировано обострение (боль по ВАШ >60 мм). Оценка интенсивности боли по индексу WOMAC составила $103,96 \pm 93,14$ балла, ограничение подвижности суставов – $49,79 \pm 41,9$ балла, ограничение в выполнении повседневной деятельности – $391,98 \pm 365,44$ балла.

Все пациенты с той или иной частотой принимали обезболивающие средства, в основном (76,9% случаев) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Менее 1 раза в неделю их использовали 39% пациентов, 2–3 раза в неделю – 32,6%, 1 раз в неделю – 14,2%, ежедневно – 12,4%, курсами – 1,8%.

У пациентов обеих групп проведен сравнительный анализ результатов краткой батареи тестов физического функционирования и встречаемости наиболее распространенных гериатрических синдромов.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, а качественные переменные – как частоты и проценты. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. По данным комплексной гериатрической оценки (КГО) синдром старческой астении выявлен у 127 (42,3%) пациентов с ХБ и у 20 (28,6%) без ХБ ($p=0,035$). Для диагностики этого синдрома использован алгоритм, описанный в клинических рекомендациях «Старческая астенция» 2020 г. [9]. Среднее число гериатрических синдромов в группе А оказалось значимо больше, чем в группе В ($7,06 \pm 2,68$ и $5,2 \pm 1,8$ соответственно; $p < 0,001$). Наиболее распространенные гериатрические синдромы и их частота в группах представлены в табл. 3.

Пациенты с ХБ имели существенно большую степень зависимости от окружающих в повседневной жизни (индекс Бартел), чем лица без ХБ (табл. 4). Кроме того, у них определялся более низкий балл батареи тестов физического функционирования, что является прогностически неблаго-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов двух групп
Table 1. Comparative characteristics of patients of two groups

Показатель	Группа А (n=300)	Группа В (n=70)	p
Возраст, годы, М±σ	75,1±8,25	75,1±7,75	1,0
Женщины/мужчины, n Женщины, %	262/38 87,3	43/41 61,4	<0,001
Гипертоническая болезнь	288 (96)	65 (92,8)	0,527
ОА	265 (88,3)	6 (8,6)	0,016
ДГПЖ	23 (60,5)	14 (51,8)	0,001
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	144 (48)	21 (30)	0,012
Различные формы ИБС	137 (45,7)	32 (45,7)	0,994
Ожирение	130 (43,3)	28 (40)	0,893
Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника	128 (42,7)	20 (28,6)	0,021
Заболевания щитовидной железы	110 (36,7)	11 (15,7)	0,002
Хроническая сердечная недостаточность	101 (33,7)	22 (31,4)	0,897
Остеопороз	93 (31)	16 (22,9)	0,179
Гинекологические заболевания	73 (27,9)	11 (25,6)	0,121
СД	65 (21,7)	20 (28,6)	0,121
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	64 (21,3)	13 (18,6)	0,853
Нарушения ритма (в том числе фибрилляция предсердий)	61 (20,3)	11 (15,7)	0,381
Атеросклероз каротидных артерий	56 (18,7)	9 (12,9)	0,251
Мочекаменная болезнь	49 (16,3)	12 (17,1)	0,869
ОНМК и ТИА в анамнезе	46 (15,3)	14 (20)	0,717
Онкологическая патология	38 (12,7)	7 (10)	0,132
Анемия (по данным анамнеза)	35 (11,7)	7 (10)	0,635
Бронхиальная астма	23 (7,7)	6 (8,6)	0,800
ХОБЛ	22 (7,3)	9 (12,9)	0,134
Болезнь Паркинсона и паркинсонизм	17 (5,7)	2 (2,9)	0,339
Подагра	7 (2,3)	3 (4,3)	0,122
Деменция	7 (2,3)	5 (7,1)	0,228
РА	4 (1,3)	1 (1,4)	0,234

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как n (%). ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; РА – ревматоидный артрит.

приятным фактором риска низкого функционального статуса и смерти.

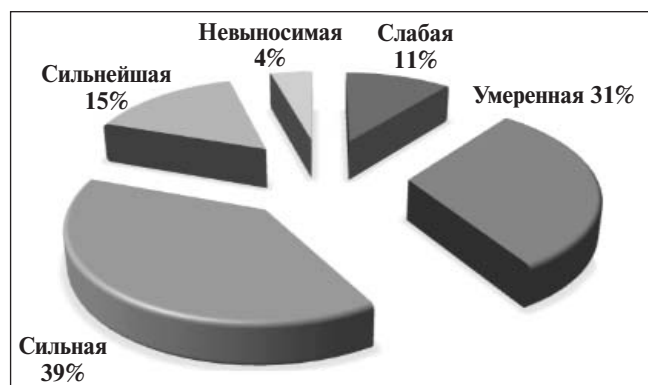
Обсуждение. Результаты настоящего исследования соответствуют ранее полученным данным, свидетельствующим о существенном влиянии ХБ на гериатрический статус пациентов [10].

Распространенность болевого синдрома у лиц старше 60 лет составляет около 50%, увеличиваясь с возрастом. Колебания этого показателя зависят от когорты пациентов,

среднего возраста и структуры имеющихся соматических заболеваний [11–13]. По нашим данным, частота выявления ХБ составила 81,1%, что выше, чем в ранее опубликованных зарубежных работах, и близко к показателям, полученным в первом российском эпидемиологическом исследовании «ЭВКАЛИПТ» у лиц старше 65 лет, – 83,9% [14]. По данным израильских гериатров, боль чаще всего локализовалась в спине и крупных суставах вследствие ОА и дегенеративных изменений позвоночника, на другие локализа-

Таблица 2. Локализации ХБ у обследованных, n (%)
Table 2. Localization of CP in examined subjects, n (%)

Локализация	Число пациентов
Позвоночник:	
шейный отдел	12 (4)
грудной отдел	17 (5,7)
поясничный отдел	100 (33,3)
все отделы	19 (6,3)
Крупные суставы	154 (51,3)
Мелкие суставы	16 (5,3)
Другие локализации	27 (9)



Распределение пациентов в зависимости от интенсивности боли
Distribution of patients depending on the intensity of pain

ции приходилось не более 9% [13]. Сходные результаты были получены в настоящей работе. Интенсивность боли у большинства наших пациентов была умеренной (в среднем $48,2 \pm 20,74$), как и при хронической неонкологической боли в исследовании S. Nana и соавт. [15].

КГО позволила диагностировать ряд гериатрических синдромов, структура и частота выявления которых не различались при наличии и отсутствии ХБ, за исключением синдрома старческой астении (42,3 и 28,6% соответственно; $p=0,035$) и падений (53,3 и 37,1% соответственно; $p=0,003$). Это можно объяснить тем, что ОА, будучи основной причиной хронической боли, является самостоятельным фактором риска старческой астении [10, 16], а наличие ХБ повышает риск и частоту падений, что доказано в ряде исследований [17, 18].

Результаты нашего исследования подтвердили, что пациенты с ХБ оказались более зависимыми в повседневной жизни (индекс Бартел) и хуже выполняли тесты, входящие в краткую батарею тестов физического функционирования. Как показали О. Liberman и соавт. [13], из 232 пациентов с ХБ, средний возраст которых составлял $73,7 \pm 6,5$ года, 198 (85,3%) имели различные гериатрические синдромы, из них 51,7% (каждый 2-й) не могли самостоятельно посещать продуктовые магазины, а 15,5% — одеваться. Связь ХБ с функциональными нарушениями продемонстрирована и в других исследованиях [19–21].

Значительная распространенность ХБ у гериатрических пациентов обосновывает ее активный скрининг в этой возрастной группе. Более высокая частота старческой астении и падений у пациентов с ХБ диктует необходимость исклю-

Таблица 3. Частота гериатрических синдромов у пациентов двух групп, n (%)
Table 3. Frequency of geriatric syndromes in patients of two groups, n (%)

Гериатрический синдром	Группа А (n=300)	Группа В (n=70)	p
Общее число гериатрических синдромов*	$7,06 \pm 2,68$	$5,2 \pm 1,8$	$<0,001$
Старческая астения	127 (42,3)	20 (28,6)	0,035
Дефицит или недостаточность витамина D	275 (91,6)	58 (82,9)	0,283
Сенсорный дефицит	232 (77,3)	51 (72,9)	0,133
Зависимость от посторонней помощи	188 (62,7)	36 (51,4)	0,085
Полипрагмазия	181 (60,3)	41 (58,6)	0,799
Синдром падений	172 (53,3)	26 (37,1)	0,003
Нарушение сна	145 (48,3)	32 (45,7)	0,821
Недержание мочи	127 (42,3)	24 (34,3)	0,428
Констипационный синдром	127 (42,3)	29 (41,4)	0,211
Одиночество	117 (39)	23 (32,9)	0,554
Остеопороз	115 (38,3)	15 (21,4)	0,008
Риск развития недостаточности питания или недостаточность питания	81 (27)	19 (27,1)	0,403
Ортостатическая гипотензия	22 (7,3)	5 (7,1)	0,742

*Данные представлены как $M \pm \sigma$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Характеристика функционального статуса у пациентов двух групп, $M \pm \sigma$
 Table 4. Characteristics of functional status in patients of two groups, $M \pm \sigma$

Характеристики функционального статуса	Группа А (n=300)	Группа В (n=70)	p
Индекс Бартел, баллы	76,3±8,4	81,5±9,7	<0,001
Индекс Лоутона, баллы	5,9±2,8	7,1±2,3	0,978
Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы	8,1±2,4	9,2±2,8	0,014
Скорость ходьбы, м/с	0,64±1,1	0,76±1,8	0,688
Динамометрия, кг	18,2±4,7	23,1±3,9	0,270
Тест «Встань и иди», с	19,6±3,4	16,8±4,7	0,958
SARC-F, баллы	6,4±3,2	5,3±3,4	0,063
Тест вставания со стула, с	19,4±6,3	14,6±4,8	0,020

Примечание. SARC-F (Sarcopenia Fast) — опросник для скрининга саркопении.

чения ее обострений для поддержания функционального статуса, автономности пациентов и снижения риска прогрессирования ведущих гериатрических синдромов.

Рекомендации по планированию комплексных стратегий лечения ХБ у пациентов с гериатрическими синдромами

Мультимодальный подход к терапии ХБ у пациентов пожилого и старческого возраста должен учитывать наличие гериатрических синдромов (динапения и саркопения, снижение мобильности, остеопороз, недостаточность или дефицит витамина D) и утрату самостоятельности.

Базисная терапия ХБ включает комплексы упражнений и расширение мобильности пациентов. В комплексе мультимодальных стратегий лечения должны рассматриваться: бальнеологические методы, психотерапевтическое воздействие, в том числе когнитивно-поведенческая терапия, обучение правилам ходьбы и подъему по лестнице, распределению нагрузки и исправлению позы тела в пространстве, правилам использования вспомогательных средств при передвижении, а также создание безопасной окружающей среды, физиотерапевтические методики.

Для улучшения/поддержания физического, функционального и когнитивного статуса пациентам с ХБ и гериатрическими синдромами рекомендована регулярная физическая активность, соответствующая их функциональным возможностям [22]. Всем пациентам важно разъяснять принципы рационального питания для профилактики синдромов мальнутриции и саркопении [23] с акцентом на достаточное потребление белка и водно-питьевой режим. Кроме того, важно создать безопасные условия проживания, при этом немаловажное значение имеет подбор безопасной обуви [24]. Лицам пожилого возраста необходимы социальная помощь, выявление потенциально корригируемых проблем социального характера, организация досуга и повышение социальной активности [25].

Лекарственная терапия боли в старших возрастных группах должна проводиться с учетом потенциальных рисков, иметь надежные доказательства эффективности и безопасности. При назначении НПВП следует оценить профиль их безопасности, а также помнить об увеличении риска падений при приеме препаратов данной группы [26, 27].

Эффективной альтернативой НПВП, а также стратегией, позволяющей уменьшить их дозу и продолжительность приема, может служить фармацевтический хондроитина сульфат (ХС). Для достижения обезболивающего эффекта в ранние сроки стоит рассмотреть применение парентеральных форм ХС [28]. В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2019 г. ХС может применяться у пациентов со старческой астенией в ситуациях, когда риск использования НПВП превышает их пользу [29]. Помимо этого, назначение фармацевтического ХС является первым шагом терапии ОА, согласно клиническому алгоритму Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) 2019 г. [30].

Опубликованный недавно метаанализ 8 КИ показал высокую эффективность и безопасность препарата Хондрогард®, который является фармацевтическим ХС [31]. Следует отметить, что основные ограничения, возникающие при назначении НПВП у лиц пожилого возраста, — кардиоваскулярный риск и хроническая болезнь почек — не препятствуют использованию ХС [32–34].

Анализ когорты NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), представленный в конце 2020 г., установил, что регулярный прием глюкозамина/хондроитина сульфата, по-видимому, в значительной степени связан с более низкой общей и сердечно-сосудистой смертностью [35]. Была выявлена более низкая (на 27%) вероятность общей смертности и более низкая (на 58%) вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Для улучшения медицинской помощи больным пожилого и старческого возраста важное значение имеет реализация единого гериатрического подхода. Одним из его аспектов является составление индивидуального, ориентированного на пациента плана ведения больных с ХБ и гериатрическими синдромами на основе анализа КГО и в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями.

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования показали худшее физическое функционирование и большую степень зависимости от окружающих у лиц стар-

ших возрастных групп с ХБ. Это еще раз подчеркивает необходимость тщательного выявления гериатрических синдромов и оценки их тяжести, а также планирования эффектив-

ных комплексных стратегий купирования боли и предупреждения ее обострений с учетом функциональных особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13;93:284-90. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006. Epub 2019 Apr 17.
2. Pitcher MH, von Korff M, Bushnell MC, Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *J Pain*. 2019 Feb;20(2):146-60. doi: 10.1016/j.jpain.2018.07.006. Epub 2018 Aug 7.
3. Paack T, Ferreira ML, Sun C, et al. Are older adults missing from low back pain clinical trials? A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Aug;66(8):1220-6. doi: 10.1002/acr.22261.
4. McLachlan AJ, Bath S, Naganathan V, et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Mar;71(3):351-64. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03847.x.
5. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476. Epub 2017 Jul 21.
6. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, et al. Association between persistent pain and memory decline and dementia in a longitudinal cohort of elders. *JAMA Intern Med*. 2017 Aug 1;177(8):1146-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1622.
7. Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, et al. Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2957-65. doi: 10.1093/brain/awl228. Epub 2006 Sep 2.
8. Rajkumar AP, Ballard C, Fossey J, et al. Epidemiology of pain in people with dementia living in care homes: longitudinal course, prevalence, and treatment implications. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 May 1;18(5):453.e1-453.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.024. Epub 2017 Mar 18.
9. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (1):11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations «Senile asthenia». *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020;(1):11-46. (In Russ.)].
10. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged ≥80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2020 Dec 1;5(4):92-101. doi: 10.22540/JFSF-05-092. eCollection 2020 Dec.
11. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, et al. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging*. 2017 Apr 21;12:709-20. doi: 10.2147/CIA.S113576. eCollection 2017.
12. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2649-57. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.029.
13. Liberman O, Freud T, Peleg R, et al. Chronic pain and geriatric syndromes in community-dwelling patients aged ≥65 years. *J Pain Res*. 2018 Jun 19;11:1171-80. doi: 10.2147/JPR.S160847.
14. Воробьева НМ, Ховасова НО, Ткачева ОН и др. Падения и переломы у лиц старше 65 лет и их ассоциации с гериатрическими синдромами: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;2(6):209-19. [Vorob'eva NM, Khovasova NO, Tkacheva ON, et al. Falls and fractures in persons over 65 years of age and their associations with geriatric syndromes: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2021;2(6):209-19. (In Russ.)].
15. Hana S, Aicha BT, Selim D, et al. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):181-7. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.
16. Thinuan P, Siviroj P, Lerttrakarnnon P, Lorga T. Prevalence and Potential Predictors of Frailty among Community-Dwelling Older Persons in Northern Thailand: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 8;17(11):4077. doi: 10.3390/ijerph17114077.
17. Marshall LM, Litwack-Harrison S, Cawthon PM, et al. A Prospective Study of Back Pain and Risk of Falls Among Older Community-dwelling Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Sep;71(9):1177-83. doi: 10.1093/gerona/glv225. Epub 2016 Jan 12.
18. Patel KV, Phelan EA, Leveille SG, et al. High Prevalence of Falls, Fear of Falling, and Impaired Balance among Older Adults with Pain in the U.S.: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Oct;62(10):1844-52. doi: 10.1111/jgs.13072. Epub 2014 Oct 3.
19. Pereira LS, Sherrington C, Ferreira ML, et al. Self-reported chronic pain is associated with physical performance in older people leaving aged care rehabilitation. *Clin Interv Aging*. 2014 Feb 5;9:259-65. doi: 10.2147/CIA.S51807.
20. Kruschinski C, Wiese B, Dierks ML, et al. A geriatric assessment in general practice: prevalence, location, impact and doctor – perceptions of pain. *BMC Fam Pract*. 2016 Jan 28;17:8. doi: 10.1186/s12875-016-0409-z.
21. Henchoz Y, Bu la C, Guessous I, et al. Chronic symptoms in a representative sample of community-dwelling older people: a cross-sectional study in Switzerland. *BMJ Open*. 2017 Jan 17;7(1):e014485. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014485.
22. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, et al. Physical Exercise Interventions for Improving Performance-Based Measures of Physical Function in Community-Dwelling, Frail Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Apr;95(4):753-69.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.007. Epub 2013 Nov 27.
23. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options – a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294-305. doi: 10.1159/000356760. Epub 2014 Apr 8.
24. Turner S, Arthur G, Lyons RA, et al. Modification of the home environment for the reduction of injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;2011(2):CD003600. doi: 10.1002/14651858.CD003600.pub3.
25. Chipps J, Jarvis MA, Ramlall S. The effectiveness of e-Interventions on reducing social isolation in older persons: A systematic review of systematic reviews. *J Telemed Telecare*. 2017 Dec;23(10):817-27. doi: 10.1177/1357633X17733773. Epub 2017 Sep 29.
26. Hegeman J, van den Bemt BJ, Duysens J, van Limbeek J. NSAIDs and the risk of accidental falls in the elderly: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(6):489-98. doi: 10.2165/00002018-200932060-00005.
27. Gurina NA, Frolova EV, Degryse JM. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district – the «Crystal» study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jun;59(6):980-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x. Epub 2011 Jun 7.
28. Florence CS, Bergen G, Atherly A, et al. Medical Costs of Fatal and Nonfatal Falls in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Apr;66(4):693-8. doi: 10.1111/jgs.15304. Epub 2018 Mar 7.
29. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical

management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.

30. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.

31. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4): 388-99.

[Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of osteoarthritis treatment with Chondrogard. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)].

32. Rubio-Terres C, Bernad Pineda M, Herrero M, et al. Analysis of the Health and Budgetary Impact of Chondroitin Sulfate Prescription in the Treatment of Knee Osteoarthritis Compared to NSAIDs and COXIBs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020 Sep 14;12:505-14. doi: 10.2147/CEOR.S265994. eCollection 2020.

33. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Покреннова ИЕ. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):18-23.

[Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Poverennova IE. Therapy of nonspecific lower back pain in patients with high cardiovascular risk. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8):18-23. (In Russ.)].

34. Наумов АВ. Сердечно-сосудистая коморбидность остеоартрита: клиническое значение и стратегии терапии. Российский журнал гериатрической медицины 2021; 2(6):231-6.

[Naumov AV. Cardiovascular comorbidity of osteoarthritis: clinical significance and treatment strategies. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny* 2021;2(6):231-6. (In Russ.)].

35. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med*. Nov-Dec 2020;33(6):842-7. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2021/2.11.2021/4.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания «Оптимизация диагностики и ведения сочетанных заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов пожилого и старческого возраста с целью сохранения автономности» (№69.7-2021).

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 №69.7-2021 «Optimization of diagnosis and management of comorbid diseases of the musculoskeletal system in elderly and senile patients in order to maintain autonomy».

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.

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Маневич Т.М. <https://orcid.org/0000-0002-2196-1068>

Ховасова Н.О. <https://orcid.org/0000-0002-3066-4866>

Мороз В.И. <https://orcid.org/0000-0001-6040-1090>

Мешков А.Д. <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>

Деменок Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-9837-4224>

Малышева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-3485-3664>

Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога

Сокол Е.В., Торгашина А.В., Чальцев Б.Д., Хван Ю.И., Головина О.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — анализ нозологического спектра, а также демографических и клинико-лабораторных особенностей заболеваний, протекающих со значительным увеличением больших слюнных (СЖ) / слезных желез, поражением придаточного аппарата глаза и параназальных синусов в ревматологической практике.

Пациенты и методы. В настоящую работу включено 73 пациента, которым проведено комплексное клинико-лабораторное, визуализационное, патоморфологическое и гистомолекулярное исследование, необходимое для установления нозологического диагноза. Во всех случаях диагноз подтвержден патоморфологически.

Результаты и обсуждение. Болезнь Шёгрена (БШ) диагностирована у 30 (41%) пациентов (у 14 из них возникло осложнение в виде лимфопролиферативного заболевания, ЛПЗ), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — у 12 (16,4%), IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — у 10 (13,7%), саркоидоз — у 6 (8,2%), нелангерганс клеточный гистиоцитоз — у 2 (2,7%), AL-амилоидоз — у 1 (1,4%), опухоль Уортина — у 1 (1,4%), хронический атрофический ринит — у 1 (1,4%), инфекционные поражения — у 3 (4,1%); ВИЧ-ассоциированное — у 2, дифилляриоз — у 1, идиопатический воспалительный псевдотумор — у 6 (8,2%). У 1 (1,4%) больной диагноз установить не удалось.

Массивное увеличение больших СЖ имело у 46 пациентов, чаще (в 28 случаях) при БШ с ЛПЗ или без него, при IgG4-C3 (в 7) и саркоидозе (в 6). Поражение орбит отмечалось у 18 пациентов: у 7 — с IgG4-C3, у 5 — с идиопатическим воспалительным псевдотумором, у 2 — с саркоидозом, еще у 2 — с ГПА и по 1 — с нелангерганс клеточным гистиоцитозом и дифилляриозом. Поражение носа в виде хронического риносинусита выявлено у 18 пациентов с перфорацией носовой перегородки или без нее, 12 из которых страдали ГПА и 6 — IgG4-C3.

На основании анализа нозологий, проявляющихся увеличением больших СЖ, органов орбит и поражением ЛОР-органов, предложено два алгоритма, которые могут облегчить выбор дополнительных исследований и направление диагностического поиска для практикующих ревматологов.

Заключение. Учитывая возможную схожесть клинических проявлений заболеваний, протекающих с формированием «плюс»-ткани, основой их дифференциальной диагностики должно быть патоморфологическое исследование.

Ключевые слова: увеличение слюнных желез; увеличение слезных желез; болезнь Шёгрена; IgG4-связанное заболевание; гранулематоз с полиангиитом; саркоидоз; MALT-лимфома.

Контакты: Евгения Владимировна Сокол; name.sokol@gmail.com

Для ссылки: Сокол ЕВ, Торгашина АВ, Чальцев БД и др. Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога. Современная ревматология. 2021;15(6):33–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-33-40

Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist

Sokol E. V., Torgashina A. V., Chaltsev B. D., Khvan Yu. I., Golovina O. A.

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

Objective: to analyze the nosological spectrum, demographic, clinical and laboratory characteristics of diseases with a significant enlargement of major salivary (SG) / lacrimal glands, and/or accessory organs of the eye and paranasal sinuses lesions in rheumatological practice.

Patients and methods. This work includes 73 patients who underwent a complex clinical and laboratory, imaging, pathomorphological and histomolecular examination, which was necessary to establish a nosological diagnosis. In all cases, the diagnosis was confirmed pathomorphologically.

Results and discussion. Sjogren's syndrome (SjS) was diagnosed in 30 (41%) patients (14 of them developed lymphoproliferative disorder, LPD, as a complication), granulomatosis with polyangiitis (GPA) — in 12 (16.4%), IgG4-related disease (IgG4-RD) — in 10 (13.7%), sarcoidosis — in 6 (8.2%), non Langerhans cell histiocytosis — in 2 (2.7%), AL-amyloidosis — in 1 (1.4%), Warthin's tumor — in 1 (1.4%), chronic atrophic rhinitis — in 1 (1.4%), infectious lesions — in 3 (4.1%) (HIV-associated — in 2, dirofilariasis — in 1), idiopathic inflammatory pseudotumor — in 6 (8.2%). In 1 (1.4%) patient, the diagnosis could not be established.

A massive increase of major SG was observed in 46 patients, more often (in 28 cases) with SjS with LPD or without it, with IgG4-RD (in 7) and

sarcoidosis (in 6). Orbital lesions were observed in 18 patients: in 7 with IgG4-RD, in 5 with idiopathic inflammatory pseudotumor, in 2 with sarcoidosis, in 2 with GPA, and in 1 each with non Langerhans cell histiocytosis and dirofilariasis. Nasal lesions in the form of chronic rhinosinusitis with or without nasal septum perforation, were found in 18 patients, 12 of whom suffered GPA and 6 – IgG4-RD.

Two algorithms, that can facilitate the choice of additional studies and the direction of diagnostic search have been proposed for practicing rheumatologists.

Conclusion. Taking into account the possible similarity of clinical manifestations of the diseases with the formation of mass-like tissue, the differential diagnosis should be based on pathomorphological study.

Key words: salivary glands enlargement; lacrimal glands enlargement; Sjogren's syndrome; IgG4-related disease; granulomatosis with polyangiitis; sarcoidosis; MALT-lymphoma.

Contact: Evgeniya Vladimirovna Sokol; name.sokol@gmail.com

For reference: Sokol EV, Torgashina AV, Chaltsev BD, et al. Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):33–40.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-33-40

Пациентов с «неясным» диагнозом и системными проявлениями нередко направляют к ревматологу для исключения или подтверждения ревматического заболевания (РЗ). В случаях полиорганного поражения, наличия кожных проявлений или вовлечения костно-суставной системы пациенты обращаются к ревматологу достаточно рано, однако при поражении (особенно изолированном) больших слюнных желез (СЖ), глаз, придаточных пазух носа пациенты длительное время наблюдаются у узких специалистов, часто без определенного диагноза, получая недостаточно эффективное местное лечение.

Основными РЗ, протекающими с поражением больших СЖ, органов орбит и придаточных пазух носа, являются ANCA-ассоциированные васкулиты, болезнь Шёгрена (БШ) и IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3). В то же время спектр патологий, при которых поражаются данные органы, очень широк и включает онкологические и онкогематологические заболевания, инфекционные процессы, гранулематозные заболевания и др. [1, 2] Проведение дифференциальной диагностики зачастую требует выполнения большого числа исследований и мультидисциплинарного подхода.

Цель настоящей работы – анализ нозологического спектра, а также демографических и клинико-лабораторных особенностей заболеваний, протекающих со значительным увеличением больших слюнных (СЖ) / слезных желез, поражением придаточного аппарата глаза и параназальных синусов в ревматологической практике.

Пациенты и методы. За 2019–2021 гг. на амбулаторный прием в клинико-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой, лаборатория интенсивных методов терапии) обратились 86 первичных пациентов со значительным увеличением больших СЖ / слезных желез, поражением придаточного аппарата глаза, носа и/или параназальных синусов. В исследование включено 73 пациента, для которых были доступны результаты всех обследований, необходимых для установления нозологического диагноза. Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Объем лабораторных и рентгенологических исследований, дополнительных консультаций специалистов определялся индивидуально в каждом случае.

Клинико-лабораторные исследования. Клинический, биохимический и иммунологический (определение антинуклеарного фактора – АНФ – методом непрямой иммуно-

флюоресценции на клетках Hep2 человека, антител к SS-A/Ro, SS-B/La, ANCA screen, cANCA, pANCA, антител к двуспиральной ДНК методом иммуноферментного анализа, ревматоидного фактора – РФ – IgM, высокочувствительного СРБ, C3/C4-комплемента, IgG, IgG4, IgM, IgA, IgE иммунонефелометрическим методом) анализы крови, электрофорез белков, общий анализ мочи проведены всем пациентам в биохимической лаборатории НИИР им. В.А. Насоновой.

Иммунохимические исследования сыворотки крови и мочи для выявления моноклональных белков выполняли в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии), стоматологическое обследование (сиалометрия, сиалография, биопсия малой СЖ – нижней губы) и офтальмологическое обследование (тест Ширмера, проба Норна, окрашивание эпителия роговицы флюоресцеином и бенгальским розовым) – в НИИР им. В.А. Насоновой.

Инструментальные исследования. Компьютерная томография (КТ), включая мультиспиральную КТ, и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной и брюшной полости, придаточных пазух носа и орбит проводились в разных лечебных учреждениях. Наличие и степень увеличения больших СЖ оценивали при визуальном осмотре и пальпации. Наличие увеличения слезных желез и/или экстраокулярных мышц во всех случаях подтверждалось при помощи КТ или МРТ.

Патоморфологические и молекулярные исследования. Всем пациентам с увеличением СЖ, орбит (в том числе слезной железы), лимфатических узлов (ЛУ) выполнены гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования биоптатов тканей этих органов на базе отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и/или на базе патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии. Диагноз лимфомы устанавливали только при наличии гистологического и ИГХ-подтверждения.

В-клеточную клональность по свежемороженой ткани и/или парафиновым блокам оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по реаранжировкам генов *IgVH* на базе лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии. В случае выявления В-клеточной клональности при отсутствии гистологических признаков фор-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Нозологические диагнозы у пациентов с увеличением больших СЖ, органов орбит и поражением носа и параназальных синусов, n (%)
Table 1. Nosological diagnoses in patients with major SG enlargement and orbital, nose and paranasal sinuses lesions, n (%)

Симптом	Всего	ГПА	IgG4-C3	БШ	БШ + лимфома	Саркоидоз	Другое
Поражение носа/пазух	24	12 (50)	6 (25)	2 (8,3)	0	0	4 (16,7)
Поражение орбит	18	2 (11,1)	7 (38,9)	0	0	2 (11,1)	7 (38,9)
Увеличение СЖ	46	0	7 (15,2)	14 (30,4)	14 (30,4)	6 (13)	5 (10,9)
Поражение носа + орбит	3	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0	0	0
Поражение носа + СЖ	1	0	0	0	0	0	1 (100)
Увеличение СЖ + орбит	5	0	3 (60)	0	0	2 (40)	0
Поражение носа + орбит + СЖ	3	0	3 (100)	0	0	0	0

мирования лимфомы диагноз лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) отвергся.

Объем исследований определял лечащий врач в зависимости от клинической ситуации.

Для диагностики БШ использовали российские диагностические критерии [3], IgG4-C3 — универсальные диагностические критерии Н. Umehara 2011 г. [4], ЛПЗ — классификацию ВОЗ.

Статистические методы. Анализ данных выполнен с помощью программы MS Excel 2013. Качественные данные представлены в виде абсолютной и относительной частот (выраженной в процентах), количественные данные — в виде среднего (М) со стандартным отклонением (σ).

Результаты. БШ диагностирована у 30 (41%) пациентов, у 14 из которых имелось осложнение — ЛПЗ, а у 9 — развитие МАЛТ-ткани в СЖ без четкой гистологической картины ЛПЗ (несмотря на положительную В-клеточную клональность по данным ПЦР у некоторых пациентов). В 3 из этих наблюдений имелось сочетание БШ с ревматоидным артритом (у 2 пациентов с БШ и лимфомой и у 1 — с поражением носа), у 1 пациентки — СКВ и еще у 1 — лимитированная форма склеродермии (в обоих случаях выявлена МАЛТ-ткань в СЖ). У остальных пациентов диагностированы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — у 12 (16,4%), IgG4-C3 — у 10 (13,7%), саркоидоз — у 6 (8,2%), нелангергансоподобный гистиоцитоз — у 2 (2,7%), АЛ-амилоидоз — у 1 (1,4%), опухоль Уортина — у 1 (1,4%), хронический атрофический ринит — у 1 (1,4%), инфекционное поражение у 3 (4,1%; ВИЧ-ассоциированное — у 2, дирофиляриоз — у 1), идиопатический воспалительный псевдотумор (ИВП) — у 6 (8,2%). У 1 больной диагноз установить так и не удалось, несмотря на проведение полного спектра исследований, неоднократное взятие биопсии и консультации смежных специалистов. Диагнозы, верифицированные у пациентов с увеличением больших СЖ, органов орбит и поражением носа и параназальных синусов, представлены в табл. 1.

Массивное увеличение больших СЖ выявлено у 46 больных. В основном (n=28) это были пациенты с БШ, 14 из которых имели лимфопролиферативные осложнения: 13 — сочетание БШ с МАЛТ-лимфомой и 1 — БШ с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. При этом в половине наблюдений диагноз впервые был установлен в НИИР им. В.А. Насоновой уже на стадии формирования лимфопролиферативных осложнений. Далее по частоте пораже-

ния больших СЖ следовали: IgG4-C3 (15,2%) и саркоидоз (13%). Более редкими (10,9%) причинами увеличения СЖ были: опухолевое поражение (опухоль Уортина), АЛ-амилоидоз, нелангергансоподобный гистиоцитоз, ВИЧ-ассоциированный диффузный инфильтративный лимфоцитоз и сиалоаденит в рамках ИВП.

У 39 больных имелось увеличение околоушных слюнных желез (ОУЖ), у 13 — поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧЖ), у 8 — подязычных СЖ. В абсолютном большинстве случаев увеличение СЖ носило двусторонний характер, их консистенция при пальпации была плотной. У 5 пациенток с высокой активностью БШ (выраженная гипергаммаглобулинемия и внежелезистые проявления) наблюдалось небольшое увеличение СЖ 1-й степени. В связи с отсутствием признаков неблагоприятного прогноза в отношении развития ЛПЗ [5] биопсия у этих пациенток не проводилась. Всех остальных больных направляли на биопсию СЖ и/или увеличенных ЛУ.

Сравнительная демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с разными нозологическими диагнозами и увеличением больших СЖ представлена в табл. 2.

Пациенты, у которых было диагностировано ЛПЗ, в целом были старше и имели большую продолжительность симптомов. Только 3 из 14 пациентов ранее получали терапию: 3 пациента — низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) и метотрексат до 10 мг/нед, 1 — низкие дозы пероральных ГК и 1 — средние дозы пероральных ГК и циклофосфамид по поводу васкулита при БШ. Практически у половины больных с МАЛТ-тканью в СЖ была выявлена В-клеточная клональность методом ПЦР, однако при гистологическом и ИГХ-исследованиях наличие ЛПЗ не подтвердилось.

Увеличение СЖ при саркоидозе отмечалось на фоне системного течения заболевания: во всех 6 случаях были вовлечены ОУЖ, в 2 — в сочетании с ПНЧЖ и в 1 — все три пары больших СЖ, что сопровождалось быстрым развитием выраженной сухости рта. У всех пациентов при дополнительном обследовании выявлено поражение легких и внутригрудных ЛУ, а у 2 — также паренхиматозных органов брюшной полости. Во всех случаях диагноз подтвержден при гистологическом исследовании биоптатов СЖ или ЛУ.

Поражение орбит чаще всего встречалось при IgG4-C3 (7 пациентов) и ИВП (у 5 из 6). При IgG4-C3 поражение орбит было симметричным, у всех пациентов в процесс вовле-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с разными нозологическими диагнозами и увеличением больших СЖ
Table 2. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with different nosological diagnoses and major SG enlargement

Показатель	БШ + ЛПЗ (n=14)	БШ + MALT-ткань (n=9)	IgG4-C3 (n=7)	Саркоидоз (n=6)
Мужчины/женщины, n	2/12	0/9	2/5	2/4
Возраст на момент обращения, годы, M±σ	57,6±12,8	49,4±11,2	45,6±8,4	41,2±7,6
Длительность симптомов, мес, M±σ	101,4±61,17	40,2±25,2	47,1±31,6	12±9,6
Сухость во рту	++/+++	++/+++	+/-	+++
Двустороннее увеличение СЖ, n	13	7	7	6
Системность поражения, n	3	3	7	7
Отсутствие предшествующей иммуносупрессивной терапии, n	11	7	Н/п	Н/п
Анти-Ro+, n	12	8	0	0
АНФ Нер2 >1/320, n	14	9	0	0
Повышение уровня IgG4 сыворотки >2 N, n	0	0	7	0
Клональность в ткани (ПЦР), n	13	4	0	—
Гистология	Подтверждение ЛПЗ	Формирование MALT-ткани без признаков ЛПЗ и рестрикции по к/л	Морфологические признаки IgG4-C3 [6], формирование MALT-ткани	Саркоидные гранулемы

Примечание. Н/п — не применимо; здесь и в табл. 3: N — норма.

кались как слезные железы, так и экстраокулярные мышцы. У 6 из 7 больных с IgG4-C3 имелось одновременное увеличение СЖ и слезных желез, а у 3 — также поражение носа (в виде рецидивирующего полисинусита). Диагноз IgG4-C3 был верифицирован по данным биопсии слезной железы у 3 пациентов. При ИВП поражение орбит часто было односторонним с выраженной асимметрией, у 3 из 5 пациентов отмечалось массивное увеличение экстраокулярных мышц в отсутствие признаков дакриoadенита, что сопровождалось односторонним экзофтальмом и диплопией, у 1 из этих больных также обнаружена ретробульбарная локализация псевдотумора. У всех пациентов была исключена эндокринная офтальмопатия. При гистологическом исследовании наряду с умеренно выраженными фиброзными изменениями ткани выявлялся лимфоидный поликлональный инфильтрат с примесью плазматических клеток и отсутствием или секрецией IgG4 в единичных клетках. Признаки поражения орбит также имелись у 2 пациентов с саркоидозом и у 2 — с ГПА (в том числе у 1 больного с костной деструкцией нижней стенки орбиты). Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с поражением орбит представлены в табл. 3.

Кроме описанных выше случаев, наблюдалось массивное поражение периорбитальных тканей по типу ксантелазм у пациента с нелангергансокселоточным гистиоцитозом и увеличением орбиты в рамках редкого трансмиссивного гельминтоза — диروفилариоза. Поражение носа проявлялось хроническим риносинуситом (у 18 больных) с перфорацией носовой перегородки (у 13) и формированием сед-

ловидной деформации (у 5) или без нее. При этом у 2 пациентов с БШ была выявлена изолированная перфорация носовой перегородки на фоне хронического атрофического ринита и васкулита при отсутствии признаков поражения параназальных синусов. В 2 случаях имелось поражение полости носа по типу разрастания ткани в рамках IgG4-связанного псевдотумора и нелангергансокселоточного гистиоцитоза. У 1 пациентки перфорация носовой перегородки возникла на фоне хронического ЛОР-заболевания.

У пациентов как с ГПА, так и с IgG4-C3 поражение носа наблюдалось в дебюте заболевания, однако при ГПА оно протекало более агрессивно, с образованием грубых корок, рецидивирующими кровотечениями и формированием костных дефектов и деформаций (по типу седловидной). При ГПА, в отличие от IgG4-C3, риносинусит сопровождался значимым повышением уровня СРБ (>3 норм) и лейкоцитозом в периферической крови. У всех пациентов при обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой выявлялись ANCA к протеиназе 3 (PR3). Только у 2 из 12 пациентов диагноз ГПА был впервые установлен в НИИР им. В.А. Насоновой, поэтому интерпретация причин риносинусита в половине случаев не вызвала клинических сложностей и не требовала проведения дифференциальной диагностики.

Массивная деструкция костей носа, твердого и мягкого неба была выявлена у 1 пациентки с ВИЧ-ассоциированной оппортунистической инфекцией (микоз). У 1 больной диагноз установить не удалось.

Обсуждение. Хотя спектр заболеваний, проявляющихся увеличением больших СЖ и органов орбит широк, их

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с поражением орбит, n
Table 3. Main clinical and laboratory characteristics of patients with orbital lesions, n

Симптом	IgG4-C3 (n=7)	ГПА (n=2)	Саркоидоз (n=2)	ИВП (n=5)
Экзофтальм	0	2	0	3
Симметричность поражения	7	0	2	2
Дакриоаденит	7	0	2	2
Сухость глаз	-/+	-	++	+/-
Заложенность носа	5	2	0	0
Корки в носу	0	2	0	0
Носовые кровотечения	0	2	0	0
Костная деструкция	0	2	0	0
Уровень СРБ	N	>5 N	N	N
Повышение уровня IgG4 сыворотки	7/7	0	—	0
Гистология	Морфологические признаки IgG4-C3 [6]	Некротизирующий васкулит, формирование гранул	Саркоидные гранулемы	Фиброз и склероз тканей, неспецифический лимфоидный инфильтрат, отсутствие гранул, некрозов, рестрикции к/л

клинические проявления могут быть на первый взгляд сходными: появление опухолеобразного поражения желез, часто сопровождающееся развитием той или иной степени сухости. Проведение тщательной дифференциальной диагностики абсолютно необходимо для своевременного назначения терапии и предотвращения развития тяжелых осложнений.

Наше исследование представляет собой отражение реальной амбулаторной практики врача-ревматолога, поэтому не всем пациентам выполняли весь возможный комплекс исследований и, к сожалению, не все показатели в одинаковой мере удалось сопоставить. В то же время НИИР им. В.А. Насоновой является центром, в котором аккумулируются самые сложные и тяжелые случаи РЗ, в том числе протекающие с поражением СЖ, орбит и носа / параназальных синусов, поэтому в короткие сроки нам удалось обследовать и оценить большую группу пациентов. В задачи данного исследования не входила детальная характеристика каждой нозологии, скорее, мы стремились представить общую картину, выделив лишь наиболее частые причины поражения СЖ, орбит и ЛОР-органов в реальной ревматологической практике. На основании анализа причин увеличения больших СЖ, органов орбит и поражения ЛОР-органов были сформулированы два алгоритма, которые облегчат практикующим ревматологам выбор дополнительных исследований и направления диагностического поиска (рис. 1, 2).

Патоморфологическое исследование — ведущий метод диагностики, однако предположить тот или иной диагноз в большинстве случаев можно на основании клинико-лабораторных признаков заболевания. При системных РЗ увеличение СЖ и слезных желез чаще всего имеет двусторонний, симметричный характер. Как показали результаты настоящего и предыдущих наших исследований [7], ПНЧЖ чаще вовлекаются при IgG4-C3, что согласуется с данными

зарубежных авторов [8, 9], и, конечно, при AL-амилоидозе [10]. У всех наших пациентов с односторонним увеличением СЖ, кроме 1 больной, был подтвержден альтернативный диагноз (опухоль, гистиоцитоз), поэтому во всех подобных случаях поражения СЖ и слезных желез необходима биопсия.

В настоящем исследовании наиболее часто встречался диагноз БШ. Примечательно, что практически у половины больных этот диагноз был впервые верифицирован в НИИР им. В.А. Насоновой и на момент обращения они уже имели лимфопролиферативные осложнения. У некоторых пациентов БШ ассоциировалась с антицентромерными антителами. Как было показано нами ранее, в таких случаях могут не выявляться «классические» анти-Ro/La-антитела [11], что дополнительно может затруднять своевременную диагностику. Большинство пациентов с лимфомой и массивным увеличением СЖ за счет формирования MALT-ткани ранее не получали терапии, и это могло существенно повлиять на развитие лимфопролиферативных осложнений. Кроме того, появление В-клеточной клональности в тканях также является одной из причин формирования ЛПЗ [5], вероятно, такие пациенты должны получать более интенсивную терапию с применением анти-В-клеточных препаратов и/или цитостатиков.

Поражения носа с костно-деструктивными изменениями характерно в первую очередь для системных некротизирующих ANCA-ассоциированных васкулитов, что подтверждают данные нашего исследования. В то же время крайне редки описания костно-деструктивных поражений и течения по типу «срединной летальной гранулемы» при IgG4-C3 [12–14]. К сожалению, практически все пациенты с поражениями носа и ГПА поступали в наш центр уже на стадии развернутого системного васкулита, с поражением нескольких органов и систем и часто с уже установленным

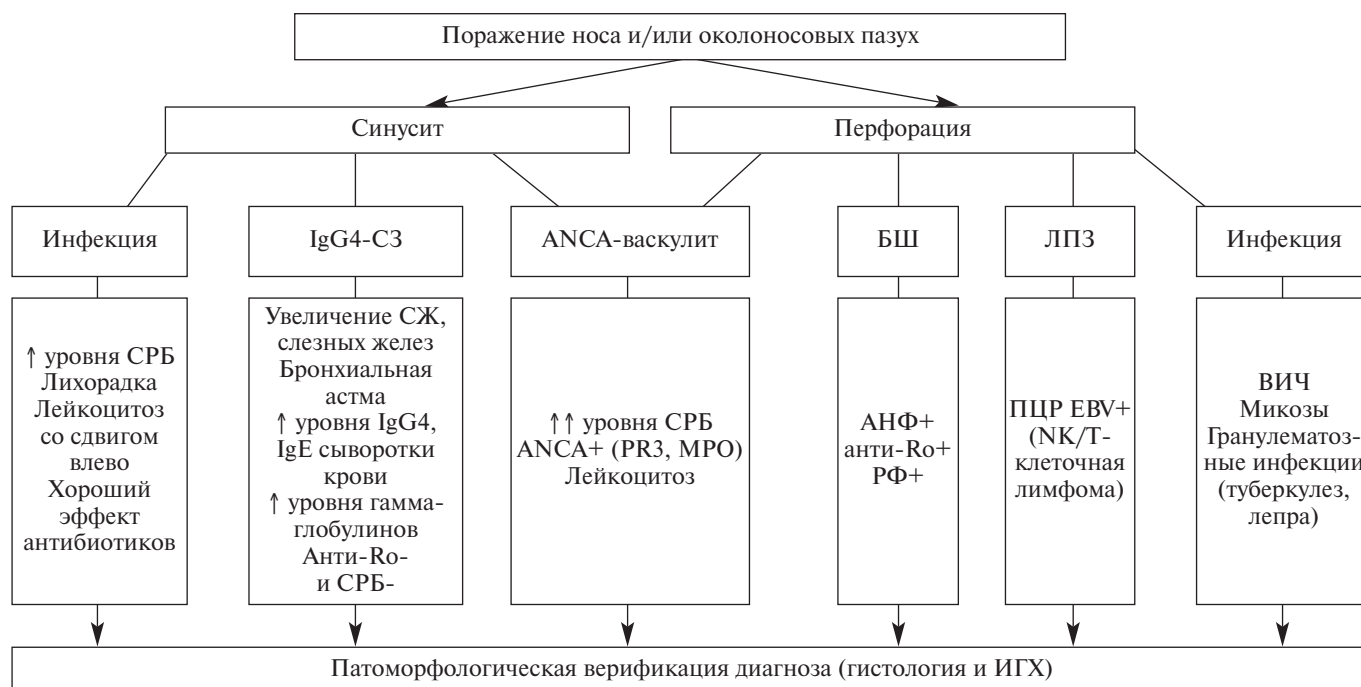


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с поражением носа / параназальных синусов.
MPO – миелопероксидаза

Fig. 1. Algorithm for differential diagnosis of diseases with nose / paranasal sinuses lesions. MPO – myeloperoxidase

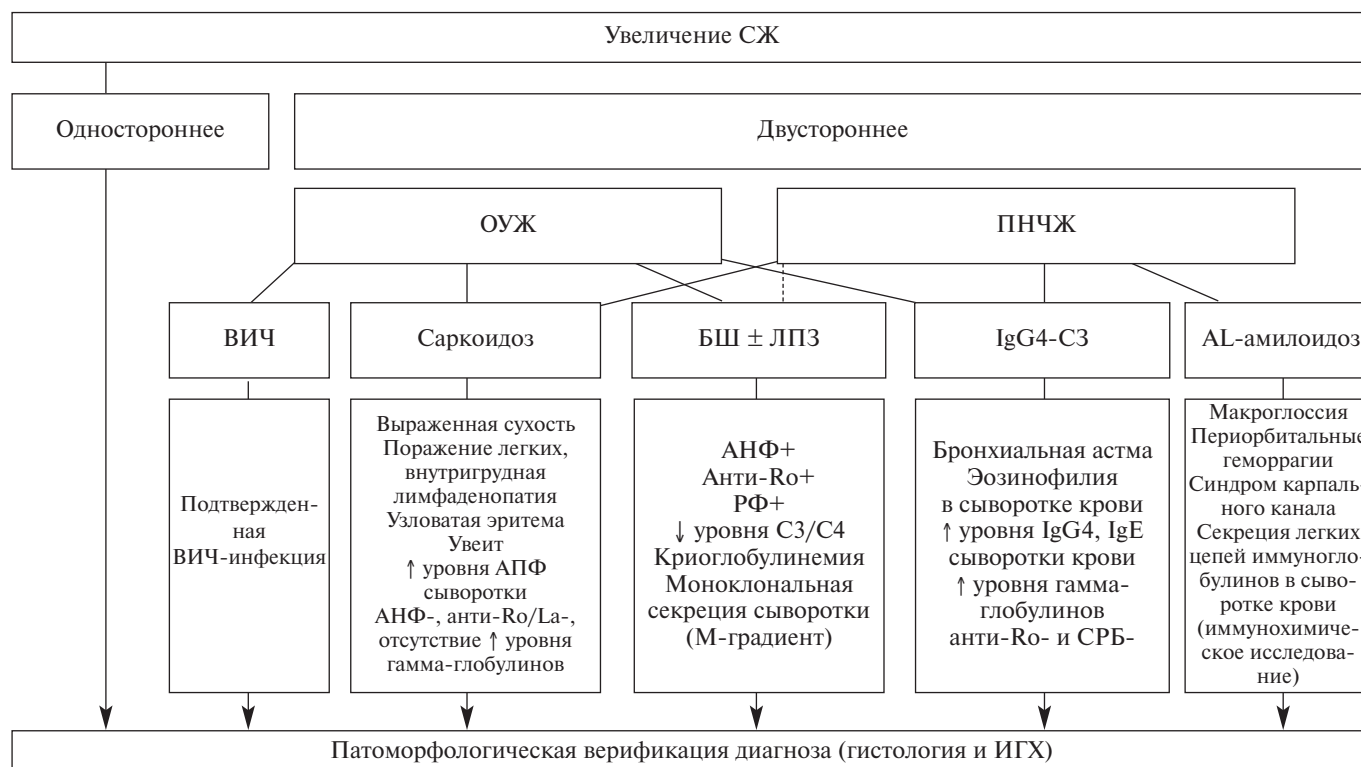


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с увеличением СЖ.

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Fig. 2. Algorithm for differential diagnosis of diseases with SG enlargement. АПФ – angiotensin converting enzyme

диагнозом ГПА. В связи с этим данные о ранней дифференциальной диагностике ринита отсутствовали.

Интересно, что, в отличие от поражений СЖ и носа, при поражении органов орбит практически в трети случаев

определенного нозологического диагноза установить не удастся. В нашем исследовании 5 (26%) из 19 пациентов имели «плюс»-ткань в орбите, что сопровождалось яркой клинической картиной с развитием экзофтальма и наруше-

нием зрения у некоторых из них, при этом гистологическое заключение было сформулировано как «воспалительный псевдотумор орбит». Ведение таких пациентов сопряжено с большими трудностями, так как, с одной стороны, по сути отсутствие конкретного нозологического диагноза влечет за собой отказ от назначения иммуносупрессивной терапии, а с другой — пациенты с массивным утолщением экстраорбитальных мышц зачастую значительно хуже, чем, например, пациенты с IgG4-C3, реагируют на терапию и являются стероидорезистентными.

Мы также наблюдали пациентов с инфекционными заболеваниями, в частности с ВИЧ-ассоциированными поражениями. Представляет интерес случай симметричного массивного увеличения ОУЖ (ВИЧ-ассоциированный

диффузный инфильтративный лимфоцитоз) и обширного некротического поражения полости носа и глотки на фоне оппортунистической грибковой инфекции. В настоящий момент ситуация по данной инфекции в России неблагоприятная, и можно ожидать появления большего числа подобных пациентов. Описаны как бессимптомная секреция аутоантител у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и сочетание данной инфекции с различными РЗ и, конечно, с ЛПЗ [15, 16].

Заключение. Учитывая возможную схожесть клинических проявлений заболеваний, протекающих с формированием «плюс»-ткани, основой их дифференциальной диагностики должно быть патоморфологическое исследование.

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

1. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):44-51. [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
2. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. Терапевтический архив. 2014;86(5):62-72. [Vasilyev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, et al. Differential diagnosis of rheumatic diseases and blood cancers involving the nasal cavity and accessory sinuses. *Tерапевтический архив*. 2014;86(5):62-72. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 228-39. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 228-39].
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
5. Goules AV, Tzioufas AG. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun Rev*. 2019 Feb;18(2):137-43/ doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.007.
6. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181-92. doi: 10.1038/mod-pathol.2012.72.
7. Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. Терапевтический архив. 2019;91(5):40-8. [Sokol EV, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. *Tерапевтический архив*. 2019;91(5):40-8. (In Russ.)].
8. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2466-75. doi: 10.1002/art.39205.
9. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Mar;10(3):148-59. doi: 10.1038/nrrheum.2013.183.
10. Васильев ВИ, Городецкий ВР, Радеска-Лоповок СГ и др. Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):83-90. [Vasilyev VI, Gorodetskii VR, Radeska-Lopovok SG, et al. New approaches to the determination of organ lesions in AL-amyloidosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(1):83-90. (In Russ.)].
11. Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Сравнительная характеристика клинко-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):158-63. [Chaltsev BD, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Comparative characteristics of the clinical and laboratory features of the primary Sjögren's syndrome associated with antcentromere antibodies and the «classic» subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(2):158-63. (In Russ.)].
12. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. IgG4-related midline destructive lesion. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1434-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205187.
13. Prabhu SM, Yadav V, Irodi A, et al. IgG4-related disease with sinonasal involvement: A case series. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Apr;24(2):117-20. doi: 10.4103/0971-3026.134384.
14. Lindau RH, Su YB, Kobayashi R, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head Neck*. 2013 Oct; 35(10):E321-4. doi:10.1002/hed.23175.
15. Im JH, Chung MH, Park YK, et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Mar;52(3):177-85. doi:10.1080/23744235.2019.1690676.
16. Пономарева ЕЮ, Шульдяков АА, Анащенко АВ и др. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):525-30. [Ponomareva EYu, Shuldyakov AA, Anashchenko AV. The clinical manifestation of HIV infection simulating rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2018;56(4):525-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.09.2021/22.10.2021/25.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (№ АААА-А19-119021190145-2).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №АААА-А19-119021190145-2 «Multimodal approaches to the choice of innovative therapy for 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.

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

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

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

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

Головина О.А. <https://orcid.org/0000-0001-7247-545X>

Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией

Сафонова Ю.А.^{1,2}, Зоткин Е.Г.², Торопцова Н.В.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 198015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить качество жизни (КЖ) с помощью общих и специальных опросников и выявить связь между усталостью и саркопенией (СП) у людей пожилого и старческого возраста.

Пациенты и методы. В когортное исследование включено 230 пациентов, среди которых было 177 женщин (77%) и 53 мужчины (23%) старше 65 лет (медиана возраста 75 [68; 79] лет). Наличие СП определяли по критериям Европейской рабочей группы по изучению саркопении второго созыва (EWGSOP2, 2018). КЖ изучали с помощью общих опросников EQ-5D, SF-36 и специального опросника SarQoL, уровень усталости — с помощью опросника FACIT-F. Для оценки возможности использования шкалы FACIT-F для скрининга СП были определены ее чувствительность, специфичность, диагностическая точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата, построена характеристическая кривая (ROC-анализ) и рассчитана площадь под ROC-кривой (AUC).

Результаты и обсуждение. Оценка КЖ с помощью опросников EQ-5D и SF-36 не выявила существенных различий между группами пациентов с СП и без СП ($p > 0,05$). При анализе состояния здоровья в исследуемой когорте с использованием специального опросника SarQoL общий показатель составил 63,12±18,83 балла, при этом у больных с СП он был значимо ниже, чем у пациентов без СП (50,65±14,23 и 75,10±14,46 балла соответственно; $p < 0,001$). Средний балл всех доменов также был ниже при наличии СП, чем в ее отсутствие ($p < 0,001$). Уровень усталости по шкале FACIT-F варьировался от 10 до 52 баллов и в среднем составлял 32,5 [29,1; 35,3] балла, при этом у пациентов с СП общий балл был ниже, чем у пожилых людей без СП (25,1 [22,13; 29,23] и 39,8 [36,4; 42,4] балла соответственно; $p < 0,001$). У пациентов с выраженной усталостью СП диагностировалась в 4,6 раза чаще (95% доверительный интервал, ДИ 2,80—7,57), чем у лиц без нее ($p < 0,001$). Наличие усталости ассоциировалось со старческим возрастом, дефицитом массы тела, падениями в предшествовавшем исследованию году, слабой мышечной силой, низкими результатами SPPB-тестов и индексом аппендикулярной мышечной массы, СРБ >10 мг/л ($p < 0,05$).

Была оценена возможность использования опросника FACIT-F для скрининга пациентов с СП. Его чувствительность достигала 76%, специфичность — 73%, прогностическая значимость положительного результата — 53%, а отрицательного — 88%, диагностическая точность — 74%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,726 (95% ДИ 0,627—0,826; $p < 0,0001$).

Заключение. Показано, что общие опросники EQ-5D и SF-36 не отражают истинного нарушения КЖ при СП. Значимое ухудшение состояния здоровья у пожилых людей с СП позволяет выявить специальный опросник SarQoL. Шкала FACIT-F, предназначенная для определения усталости, может применяться и для скрининга СП.

Ключевые слова: саркопения; пожилой возраст; качество жизни; усталость; общее состояние здоровья.

Контакты: Сафонова Юлия Александровна; jula_safonova@mail.ru

Для ссылки: Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ, Торопцова НВ. Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией. Современная ревматология. 2021;15(6):41–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-41-47

Quality of life and fatigue in elderly patients with sarcopenia

Safonova Yu.A.^{1,2}, Zotkin E.G.², Toroptsova N.V.²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹41, Kirochnaya street, St. Petersburg 198015, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to assess the quality of life (QoL) using general and special questionnaires and to identify the relationship between fatigue and sarcopenia (SP) in elderly and senile people.

Patients and methods. The cohort study included 230 patients, including 177 women (77%) and 53 men (23%) over 65 years old (median age 75 [68; 79] years). The presence of SP was determined according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2, 2018). QoL was studied using the general questionnaires EQ-5D, SF-36 and a special questionnaire SarQoL, the level of fatigue — using the FACIT-F questionnaire. To assess the possibility of using the FACIT-F scale for SP screening, its sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive and negative predictive value were determined, a receiver operating characteristic (ROC) curve (ROC analysis) was constructed, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated.

Results and discussion. The assessment of QoL using the EQ-5D and SF-36 questionnaires did not reveal significant differences between the

groups of patients with and without SP ($p > 0.05$). When analyzing the state of health in the study cohort using the special SarQoL questionnaire, the overall indicator was 63.12 ± 18.83 points, while in patients with SP it was significantly lower than in patients without SP (50.65 ± 14.23 and 75.10 ± 14.46 points, respectively; $p < 0.001$). The mean score for all domains was also lower in the presence of SP than in its absence ($p < 0.001$). The level of fatigue on the FACIT-F scale ranged from 10 to 52 points and averaged $32.5 [29.1; 35.3]$ points, while in patients with SP the overall score was lower than in elderly people without SP ($25.1 [22.13; 29.23]$ and $39.8 [36.4; 42.4]$ points respectively; $p < 0.001$). In patients with severe fatigue, SP was diagnosed 4.6 times (95% confidence interval, CI $2.80 - 7.57$) more often than in those without it ($p < 0.001$). Fatigue was associated with senile age, underweight, falls in the previous year, weak muscle strength, low SPPB test scores and an appendicular muscle mass index, CRP > 10 mg/L ($p < 0.05$).

The possibility of using the FACIT-F questionnaire for screening patients with SP was evaluated. Its sensitivity reached 76%, specificity — 73%, positive predictive value — 53%, and negative predictive value — 88%, diagnostic accuracy — 74%. The area under the ROC-curve (AUC) was 0.726 (95% CI $0.627 - 0.826$; $p < 0.0001$).

Conclusion. It has been shown that the general questionnaires EQ-5D and SF-36 do not reflect the true QoL impairment in SP. A significant deterioration in the state of health in elderly people with SP can be identified by a special SarQoL questionnaire. The FACIT-F fatigue scale can also be used to screening in SP.

Key words: sarcopenia; elderly age; the quality of life; fatigue; general health.

Contact: Yuliya Alexandrovna Safonova; jula_safonova@mail.ru

For reference: Safonova YuA, Zotkin EG, Toroptsova NV. Quality of life and fatigue in elderly patients with sarcopenia. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):41–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-41-47

Согласно определению ВОЗ, качество жизни (КЖ) — это восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, в соответствии с его целями, ожиданиями, стандартами и заботами [1]. Данное определение основано на субъективной оценке благополучия человека, которое складывается из внешних условий жизни и их внутреннего восприятия. В свою очередь, КЖ обусловлено сочетанием физического, функционального, эмоционального и социального состояния человека и его способностью сохранять автономность и независимость [2].

В процессе старения организма ухудшается состояние здоровья, снижается активность в повседневной жизни, появляются психологические проблемы [3]. В рамках национального проекта «Демография» разработана федеральная программа «Старшее поколение», которая предусматривает системную поддержку и улучшение КЖ граждан пожилого возраста [4].

На КЖ пациентов с саркопенией (СП) могут оказывать влияние снижение функции скелетных мышц и усталость, возникающая при выполнении определенных видов деятельности [5]. Несмотря на отсутствие единого определения усталости, под ней чаще понимают ощущение бессилия, истощения из-за недостатка энергии или силы [6].

По оценке ряда авторов, усталость встречается у 30% людей пожилого и старческого возраста [7] и может быть основным проявлением СП, ассоциированным с нарушением функции скелетных мышц, а также клиническим предиктором неблагоприятных исходов [8], инвалидизации [9] и преждевременной смерти [10]. Вместе с тем синдром усталости плохо распознается врачами и недооценивается пожилыми людьми, поскольку не является ведущим при обращении за медицинской помощью [11, 12].

Поскольку усталость — субъективная мера, основанная на мнении человека о его благополучии, ее можно оценить с помощью различных опросников и шкал. В большинстве работ, в которых изучалась усталость, использовали балльную шкалу самооценки пациентом данного состояния с градацией от отсутствия каких-либо жалоб до их значительной выраженности [13]. В то же время в ряде исследований усталость определяли по общим опросникам КЖ, например

SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study, домен «Жизнеспособность») [14], или специально разработанным опросником для пациентов с различными заболеваниями [15].

Существует более 30 шкал, позволяющих выявить усталость. Так, шкала CRF (Cancer-Related Fatigue) предназначена для оценки усталости у пациентов с онкологическими заболеваниями [16], MFI (Multidimensional Fatigue Inventory), MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue) и FSS (Fatigue Severity Scale) — у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, FASD (Fatigue Associated with Depression Questionnaire) — у пациентов с депрессией [14], а FAS (Fatigue Assessment Scale) — у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и саркоидозом [17]. Однако ни один из опросников для определения усталости не признан эталонным инструментом.

Цель исследования — оценить КЖ с помощью общих и специальных опросников и выявить связь между усталостью и СП у людей пожилого и старческого возраста.

Пациенты и методы. В когортное исследование включено 230 пациентов, среди которых было 177 женщин (77%) и 53 мужчины (23%) старше 65 лет (медиана возраста 75 [68; 79] лет), сопоставимых по полу, возрасту и социальному статусу ($p > 0,05$). Набор участников осуществляли на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» (Санкт-Петербург).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с когнитивными нарушениями (< 24 баллов по опроснику Mini-Mental State Examination, MMSE), не способные понять суть исследования и заполнить опросники; с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе негативно влияющими на возможность передвижения (переломы нижних конечностей в течение 6 мес до начала исследования, хронические воспалительные ревматические заболевания, тяжелый остеоартрит суставов нижних конечностей); мальабсорбци-

ей; целиакией; перенесшие в течение последних 5 лет онкологические заболевания, а также офтальмологические хирургические вмешательства на протяжении последних 6 мес; с неврологическими нарушениями, сопровождающимися значительным и стойким функциональным дефицитом; нуждающиеся в посторонней помощи для совершения одного или более основных повседневных действий. Кроме того, не включались лица, принимавшие за 6 мес до начала исследования препараты, влияющие на массу и функцию скелетных мышц: глюкокортикоиды системного действия, иммуносупрессивные средства, трициклические антидепрессанты, антиадренергические препараты, нейролептики и транквилизаторы, бета-блокаторы, а также препараты, содержащие витамин D. Допускалось включение пациентов, использовавших вспомогательные средства для передвижения (трости).

Наличие СП определяли в соответствии с критериями Европейской рабочей группы по изучению саркопении второго созыва (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2, 2018) [18]. Измерение мышечной силы проводили с помощью кистевого динамометра Jamar-J00105 (Sammons Preston Inc., Боллингтон, США), оценку мышечной массы на двухэнергетическом рентгеновском денситометре (DXA, HOLOGIC Explorer QDR S/N 90787 Version 12.6.1:3) с последующим расчетом индекса аппендикулярной мышечной массы (ИАММ) путем деления суммарной мышечной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей на квадрат роста пациента ($\text{кг}/\text{м}^2$). Низким считали ИАММ $<5,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ для женщин и $<7,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ для мужчин. Физическую форму оценивали по результатам SPPB-тестов (Short Physical Performance Battery).

КЖ изучали с помощью общих опросников EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions), SF-36, а у 100 пациентов, случайно отобранных методом конвертов, дополнительно по специальному опроснику SarQoL (Sarcopenia and Quality of Life), который был переведен на русский язык и валидирован в 2020 г. [19]. Домены «Физическое и психическое здоровье», «Функциональность» и «Повседневная деятельность» в опросниках КЖ содержат вопросы, позволяющие заподозрить наличие мышечной слабости и усталости у пожилых людей. Однако в полной мере оценить состояние усталости с их помощью невозможно, поэтому для выявления усталости был использован опросник FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale), предназначенный для анкетирования общей популяции пациентов с хроническими заболеваниями. Этот опросник содержит 13 вопросов, касающихся самооценки усталости и ее влияния на мобильность и активность в повседневной жизни. Применяли также шкалу Likert, в которой каждому вопросу соответствовало пять вариантов ответа: от 4 баллов (совсем нет) до 0 (очень сильно), вопросы 7 и 8 имели обратный счет. Максимальный общий счет равнялся 52 баллам. Усталость отсутствовала, если пациент набирал >40 баллов, была умеренной при результате 30–40 баллов и тяжелой – <30 баллов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V) с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных и связанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна–Уитни, точный критерий Фишера, χ^2) методов. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего (М) $\pm$

стандартное отклонение (Г) или в процентах, а при ненормальном – в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляцию между непараметрическими переменными определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Для выявления факторов, возможно связанных с наличием усталости, рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Анализ диагностической точности опросника FACIT-F для скрининга СП осуществляли путем оценки чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата, построения характеристической кривой (ROC-анализ) и оценки площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты. После проведения инструментальных и функциональных обследований в соответствии с диагностическими критериями СП все участники исследования были распределены в две группы: основную, включавшую 66 больных с СП, и контрольную – 164 пациента без СП (табл. 1). Как следует из табл. 1, лиц с СП в возрасте 65–74 лет было меньше ($p=0,004$), а в возрасте 85 лет и старше – больше, чем пациентов без СП ($p=0,022$). Не выявлено различий в частоте СП у мужчин и женщин ($p=0,77$). Индекс массы тела (ИМТ) в изучаемой выборке составил 24,8 [20,6; 29,9] (от 15,1 до 39,8) $\text{кг}/\text{м}^2$, при этом в основной группе медиана ИМТ была меньше (20,6 [18,81; 23,62] $\text{кг}/\text{м}^2$), чем в контрольной (28,6 [22,52; 30,81] $\text{кг}/\text{м}^2$), $p < 0,0001$. Не обнаружено различий между пациентами с СП и без нее по таким социальным характеристикам, как уровень образования, вид проживания, наличие трудовой деятельности на момент анкетирования, а также инвалидности и вредных привычек (табакокурение).

Результаты оценки КЖ с помощью общих опросников EQ-5D и SF-36 представлены в табл. 2. Не было выявлено различий между основной и контрольной группой в показателях КЖ по опроснику EQ-5D. Самооценка КЖ по визуальной аналоговой шкале (EQ-ВАШ) в среднем составила $55,22 \pm 16,86$ мм и была сопоставима в обеих группах.

По данным опросника EQ-5D, легкие и умеренные нарушения общей подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, а также степень выраженности боли и тревоги/депрессии встречались с одинаковой частотой у пациентов с СП и без нее ($p > 0,05$).

Оценка КЖ с помощью опросника SF-36 также не выявила существенных различий между обеими группами как по общему показателю, так и по отдельным доменам ($p > 0,05$), за исключением «Физического функционирования», которое было хуже у пациентов с СП по сравнению с лицами без нее ($43,41 \pm 9,82$ и $57,62 \pm 8,41$ балла соответственно; $p < 0,01$).

Результаты изучения КЖ с помощью специального опросника SarQoL представлены в табл. 3. Общий показатель КЖ в исследуемой когорте составил $63,12 \pm 18,83$ балла, при этом у больных с СП он был ниже, чем у пациентов без СП ($50,65 \pm 14,23$ и $75,10 \pm 14,46$ балла соответственно; $p < 0,001$). Сходные данные получены и для отдельных доменов, по которым оценивалось КЖ: средний балл был значимо ниже у пациентов с СП, чем у лиц без СП ($p < 0,001$).

Уровень усталости по шкале FACIT-F варьировался от 10 до 52 баллов и в среднем составлял $32,5$ [29,1; 35,3] балла,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

при этом у больных с СП общий балл был ниже, чем у пациентов без СП: 25,1 [22,13; 29,23] и 39,8 [36,4; 42,4] балла соответственно ($p<0,001$; табл. 4). Выраженная усталость (<30 баллов) при наличии СП встречалась чаще, чем при ее отсутствии (75,8 и 26,2% соответственно; $p<0,0001$). Расчет OR показал, что у пациентов с выраженной усталостью СП ди-

агностировалась в 4,6 раза чаще (95% ДИ 2,80–7,57) по сравнению с лицами без усталости ($p<0,001$).

Были проанализированы факторы, потенциально связанные с усталостью у пожилых людей. Наличие усталости ассоциировалось со старческим возрастом, дефицитом массы тела, падениями в предшествовавшем анкетировании

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия СП
Table 1. Socio-demographic characteristics of patients depending on the presence of SP

Показатель	Пациенты с СП (n=66)	Пациенты без СП (n=164)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75 [68; 79]	75 [68; 78]	0,98*
Возраст, годы, n (%):			
65–74	22 (33,3)	90 (54,9)	0,034**
75–84	35 (53,0)	66 (40,2)	
≥85	9 (13,6)	8 (4,9)	
Пол, n (%):			
женский	45 (68,2)	115 (70,1)	0,77**
мужской	21 (31,8)	49 (29,9)	
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,6 [18,81; 23,62]	28,6 [22,52; 30,81]	<0,0001*
Образование, n (%):			
начальное	3 (4,5)	8 (4,9)	0,95**
среднее	23 (34,8)	57 (34,8)	
высшее	40 (60,6)	99 (60,4)	
Вид проживания, n (%):			
в семье	37 (56,1)	91 (55,5)	0,94**
одинокое проживание	29 (43,9)	73 (44,5)	
Табакокурение, n (%):			
некурящие	62 (93,9)	157 (95,7)	0,57**
курильщики	4 (6,1)	7 (4,3)	
Социальный статус, n (%):			
работающие	8 (12,1)	20 (12,2)	0,99**
неработающие, в том числе пенсионеры	58 (87,9)	144 (87,8)	
Наличие группы инвалидности, n (%)	50 (75,8)	122 (74,4)	0,83**
Физическая активность, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 6]	6 [4; 7]	0,47*
Физическая активность, n (%):			
низкая	52 (78,8)	115 (70,1)	0,18**
высокая	14 (21,2)	49 (29,9)	

Примечание. * – значимые различия по критерию Манна–Уитни и ** – по критерию χ^2 .

Таблица 2. Показатели шкал EQ-5D и SF-36 у пациентов с наличием и отсутствием СП, $M\pm\sigma$
Table 2. Indicators of the EQ-5D and SF-36 scales in patients with and without SP, $M\pm\sigma$

Шкала	Пациенты с СП (n=66)	Пациенты без СП (n=164)
EQ-5D:		
индекс EQ-5D, баллы	0,66±0,22	0,64±0,21
шкала EQ-ВАШ, мм	53,91±14,14	56,53±16,56
SF-36:		
общий балл	48,76±9,72	51,4±9,48
физическое функционирование	43,41±9,82	57,62±8,41*
ролевое физическое функционирование	50,32±9,93	54,42±10,13
интенсивность боли	32,52±8,84	32,81±8,92
общее состояние здоровья	39,41±8,92	40,42±9,91
жизненная активность (жизнеспособность)	47,92±10,13	49,01±9,81
социальное функционирование	71,12±10,12	70,31±9,82
ролевое эмоциональное функционирование	52,42±10,13	54,21±8,83
психическое здоровье	53,13±9,92	52,41±10,12

Примечание. * – $p<0,01$; в остальных случаях $p>0,05$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

году, слабой мышечной силой, низкими результатами SPPB-тестов и ИАММ, СРБ >10 мг/л (табл. 5).

Была оценена возможность использования опросника FACIT-F в качестве скринингового инструмента у пациентов с СП. С этой целью рассчитаны его чувствительность, которая достигала 76%, специфичность — 73%, прогностическая значимость положительного — 53% и отрицательного — 88% результата, диагностическая точность — 74%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,726 (95% ДИ 0,627–0,826; $p < 0,0001$), что указывает на хорошую значимость теста.

Обсуждение. Возраст-ассоциированные заболевания, к которым относятся СП, оказывают существенное

Таблица 3. Показатели КЖ по опроснику SarQoL у пациентов с наличием и отсутствием СП, $M \pm \sigma$
Table 3. QoL indicators according to the SarQoL questionnaire in patients with and without SP, $M \pm \sigma$

Домен	Пациенты с СП (n=50)	Пациенты без СП (n=50)
Общий показатель	50,65±14,23	75,10±14,46
Физическое и психическое здоровье	54,56±15,56	77,62±15,71
Способность к передвижению	42,89±20,41	73,07±23,09
Состав тела	49,50±13,19	69,39±18,69
Функциональность	58,65±15,90	81,86±15,23
Повседневная деятельность	45,18±17,00	72,14±17,69
Досуг	32,25±20,82	43,80±21,09
Страх	79,25±12,53	91,59±12,31

Примечание. $p < 0,001$.

Таблица 4. Сравнительная оценка степени усталости у пациентов с наличием и отсутствием СП
Table 4. Comparative assessment of the degree of fatigue in patients with and without SP

Показатель	Пациенты с СП (n=66)	Пациенты без СП (n=164)	p
Усталость, n (%):			
отсутствует	2 (3,0)	90 (54,9)	<0,001*
умеренная	14 (21,2)	31 (18,9)	0,69**
выраженная	50 (75,8)	43 (26,2)	<0,001**
Общий балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,1 [22,13; 29,23]	39,8 [36,4; 42,4]	<0,001***

Примечание. * — значимые различия по критерию Фишера, ** — по критерию χ^2 и *** — по критерию Манна–Уитни.

Таблица 5. Факторы, связанные с наличием усталости, оцененной по опроснику FACIT-F, у пациентов старшего возраста
Table 5. Factors associated with the presence of fatigue assessed by the FACIT-F questionnaire in older patients

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Возраст ($\geq 85/65-74$ года)	1,24	1,05–1,49	0,016
ИМТ (дефицит/избыточная масса тела + ожирение)	1,31	1,11–1,53	0,009
Падения	1,22	1,05–1,42	0,005
Слабая мышечная сила	1,28	1,07–1,54	0,002
Низкий результат SPPB-тестов	1,42	1,14–1,76	<0,001
Низкий ИАММ	1,27	1,14–1,41	0,002
СРБ >10 мг/л	1,19	1,02–1,39	0,036

влияние на продолжительность жизни и ее качество у людей старшего возраста, повышая риск развития неблагоприятных исходов. Существует множество опросников для оценки КЖ, однако в исследованиях предпочтение отдается двум шкалам — EQ-5D и SF-36, поскольку они отражают наиболее значимые области жизни человека и их легко заполнить.

В нашем исследовании, по данным опросников EQ-5D и SF-36, констатируется низкое КЖ у лиц 65 лет и старше, но различий в нарушениях отдельных функций при наличии или отсутствии СП не обнаружено. Вместе с тем S.W. Go и соавт. [19] установили, что КЖ у пациентов с СП хуже, чем у лиц без СП, из-за снижения общей подвижности (ОШ

1,70; 95% ДИ 1,02–2,84) и ограничения привычной повседневной деятельности (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,09–3,31). S. Sun и соавт. [20] показали, что ухудшение КЖ у пациентов с СП обусловлено выраженными нарушениями привычных действий, ухода за собой и повышением уровня тревоги/депрессии ($p < 0,05$).

В исследованиях, в которых КЖ оценивали с помощью опросника SF-36, также выявлены трудности при выполнении пациентами некоторых функций, описанных в отдельных доменах опросника. Например, L.S.S. Neto и соавт. [21] отметили значительное ухудшение КЖ на фоне СП. Обнаружена отрицательная связь между СП и интенсивностью боли, физическим, социальным и ролевым

эмоциональным функционированием. В других работах уровень благополучия больных с СП был ниже по сравнению с пациентами без СП за счет снижения физического функционирования [22].

Существующие опросники КЖ не могут оценить нарушения таких видов деятельности, как ловкость, способность к передвижению и поддержанию равновесия, а также наличие слабости в мышцах и усталости при СП. Для пациентов 65 лет и старше с СП был разработан опросник SarQoL [23], который переведен на русский язык и валидирован [24]. С помощью этого опросника в нашей работе было выявлено ухудшение КЖ у пациентов с СП как по общему показателю, так и по каждому домену, оценивающему выполнение определенных функций, по сравнению с лицами без СП ($p < 0,001$).

Ухудшение КЖ отмечается при развитии усталости. В одной из работ было показано, что у пациентов с СП наблюдалась трудность при выполнении определенных видов деятельности в связи с появлением усталости [25]. Об этом также свидетельствует опрос пациентов с СП, проведенный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) при поддержке агентства PFDD (Patient-Focused Drug Development) [26]. В исследовании D. Patino-Hernandez и соавт. [27] установлено, что у пожилых людей с медленной скоростью ходьбы и слабой мышечной силой риск развития усталости был в 1,4 раза выше, чем у лиц с сохранной функцией мышц. Сходные данные были получены и другими исследователями [28].

В отдельных работах скрининг усталости проводили либо с помощью самооценки этого состояния, либо с исполь-

зованием различных опросников [13]. В систематическом обзоре, включавшем 41 исследование, было рассмотрено 28 опросников для оценки усталости у пациентов с хроническими заболеваниями [14]. В большинстве исследований для определения усталости применялись общие опросники, такие как SF-36, FACIT, ВАШ, и специальные шкалы для пациентов с различными хроническими заболеваниями. При этом лишь шкала FACIT позволяла оценить усталость, обусловленную не только хроническими заболеваниями, но и психологическим, эмоциональным и функциональным состоянием. Эта шкала может быть использована как в общей популяции, в том числе у пожилых людей, так и при различных хронических заболеваниях, поскольку существует более 100 ее версий [29]. Вместе с тем мы не встретили публикаций, посвященных применению шкалы FACIT у пациентов с СП.

В нашем исследовании у пациентов старше 65 лет общий балл усталости по шкале FACIT-F в среднем составил 32,5 [29,1; 35,3], и при наличии СП он был значимо ниже, чем при ее отсутствии. У пациентов с СП значимо чаще диагностировалась выраженная усталость, что позволило использовать анкету FACIT-F в качестве скринингового теста СП у пожилых людей. Проведенный анализ показал хорошую клиническую значимость FACIT-F.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что общие опросники EQ-5D и SF-36 не отражают истинного нарушения КЖ при СП. Значимое ухудшение состояния здоровья у пожилых людей с СП позволяет выявить специальный опросник SarQoL. Шкала FACIT-F, предназначенная для определения усталости, может применяться и для скрининга СП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ausin B, Zamorano A, Munoz M. Relationship between Quality of Life and Sociodemographic, Physical and Mental Health Variables in People over 65 in the Community of Madrid. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 17;17(22):8528. doi: 10.3390/ijerph17228528.
- What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17(4):354-6.
- Kalinkov3 M, Orlikova M. Quality of life of elderly people. *Historical and Social Educational Idea*. 2017;9(3):108-19. doi: 10.17748/2075-9908-2017-9-3/2-108-119.
- Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации [Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation] <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/3>
- Frone MR, Tidwell M-CO. The Meaning and Measurement of Work Fatigue: Development and Evaluation of the Three-Dimensional Work Fatigue Inventory (3D-WFI). *J Occup Health Psychol*. 2015 Jul;20(3):273-88. doi: 10.1037/a0038700. Epub 2015 Jan 19.
- Eldadah BA. Fatigue and fatigability in older adults. *PM R*. 2010 May;2(5):406-13. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.022.
- Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Mar;5(1):5-8. doi: 10.1007/s13539-014-0132-3. Epub 2014 Feb 14.
- Zengarini E, Ruggiero C, Perez-Zepeda MU, et al. Fatigue: Relevance and implications in the aging population. *Exp Gerontol*. 2015 Oct;70:78-83. doi: 10.1016/j.exger.2015.07.011. Epub 2015 Jul 17.
- Avlund K, Rantanen T, Schroll M. Tiredness and subsequent disability in older adults. The role of walking limitations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Nov;61(11):1201-5. doi: 10.1093/gerona/61.11.1201.
- Schultz-Larsen K, Avlund K. Tiredness in daily activities: A subjective measure for the identification of frailty among non-disabled community-living older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. Jan-Feb 2007;44(1):83-93. doi: 10.1016/j.archger.2006.03.005. Epub 2006 Nov 13.
- Renner SW, Cauley JA, Brown PJ, et al. Higher Fatigue Prospectively Increases the Risk of Falls in Older Men. *Innov Aging*. 2020 Nov 27;5(1):igaa061. doi: 10.1093/geroni/igaa061. eCollection 2021.
- Liao S, Ferrell BA. Fatigue in an Older Population. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Apr;48(4):426-30. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04702.x.
- Kim I, Hacker E, Ferrans CE, et al. Evaluation of fatigability measurement: Integrative review. *Geriatr Nurs*. Jan-Feb 2018;39(1):39-47. doi: 10.1016/j.gerinurse.2017.05.014. Epub 2017 Jun 27.
- Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2016 May 26;16:62. doi: 10.1186/s12874-016-0167-6.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0.
- Agasi-Idenburg C, Velthuis M, Wittink H. Quality criteria and user-friendliness in self-reported questionnaires on cancer-related fatigue: a review. *J Clin Epidemiol*. 2010 Jul;63(7):705-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.027. Epub 2010 Feb 21.
- Drent M, Lower EE, De Vries J.

- Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):255-63. doi: 10.1183/09031936.00002512. Epub 2012 Mar 22.
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
19. Go SW, Cha YH, Lee JA, Park HS. Association between Sarcopenia, Bone Density, and Health-Related Quality of Life in Korean Men. *Korean J Fam Med*. 2013 Jul; 34(4):281-8. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.4.281. Epub 2013 Jul 24.
20. Sun S, Lee H, Yim HW, et al. The impact of sarcopenia on health-related quality of life in elderly people: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Intern Med*. 2019 Jul;34(4):877-84. doi: 10.3904/kjim.2017.182. Epub 2017 Nov 27.
21. Neto LSS, Karnikowski MG, Osorio NB, et al. Association between sarcopenia and quality of life in quilombola elderly in Brazil. *Int J Gen Med*. 2016 Apr 19;9:89-97. doi: 10.2147/IJGM.S92404. eCollection 2016.
22. Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, et al. Quality of life and physical components linked to sarcopenia: The SarcoPhAge study. *Exp Gerontol*. 2015 Sep;69:103-10. doi: 10.1016/j.exger.2015.05.003. Epub 2015 May 13.
23. Beaudart C, Edwards M, Moss C, et al. English translation and validation of the SarQoL®, a quality of life questionnaire specific for sarcopenia. *Age Ageing*. 2017 Mar 1;46(2):271-6. doi: 10.1093/ageing/afw192.
24. Сафонова ЮА, Лесняк ОМ, Баранова ИА и др. Русский перевод и валидация SarQoL — опросника качества жизни для пациентов с саркопенией. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):38-45. [Safonova YA, Lesnyak OM, Baranova IA, et al. Russian translation and validation of SarQoL — a quality of life questionnaire for patients with sarcopenia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(1):38-45. (In Russ.)].
25. Beaudart C, Locquet M, Reginster JY, et al. Quality of life in sarcopenia measured with the SarQoL®: impact of the use of different diagnosis definitions. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Apr;30(4):307-13. doi: 10.1007/s40520-017-0866-9. Epub 2017 Dec 1.
26. The Voice of the Patient. Sarcopenia. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm527587.htm>
27. Patino-Hernandez D, David-Pardo DG, Borda MG, et al. Association of Fatigue With Sarcopenia and its Elements: A Secondary Analysis 1of SABE-Bogot3. *Gerontol Geriatr Med*. 2017 Apr 10;3:2333721417703734. doi: 10.1177/2333721417703734. eCollection Jan-Dec 2017.
28. Hilgsmann M, Beaudart C, Bruyere O, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Outcome Priorities for Older Persons With Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Feb;21(2):267-71.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.08.026. Epub 2019 Oct 28.
29. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79. doi: 10.1186/1477-7525-1-79.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.08.2022/20.10.2022/22.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках 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 methods for complex therapy of musculoskeletal 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.

Сафонова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

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

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

Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава

Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В.

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия
Россия, 300012, Тула, проспект Ленина, 92

Остеоартрит коленного сустава (ОА КС) — хроническое заболевание, приводящее к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации. В лечении ОА важное место занимают препараты гиалуроновой кислоты (ГлК).

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности лечения ОА КС препаратами ГлК с различными физико-химическими свойствами и молекулярной массой.

Пациенты и методы. Проведено 12-недельное проспективное рандомизированное исследование сравнительной эффективности однократного внутрисуставного (в/с) введения трех препаратов ГлК — Армавискона Форте (АФ), Флексотрона Кросс (ФКр) и Флексотрона Ультра (ФУл). Исследуемую группу составили 90 больных ОА КС в возрасте от 43 до 50 лет (большинство женщины — 63,3%) с исходной выраженностью боли >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Результат терапии оценивался по динамике боли (ВАШ), индекса WOMAC и субъективной оценке эффекта через 3 мес после в/с введения ГлК.

Результаты и обсуждение. Из исследования выбыли 8 пациентов: в группе АФ — 3, ФКр — 4, ФУл — 1. Через 90 дней уменьшение боли по сравнению с исходными значениями в группе АФ составило 30%, ФКр — 46% и ФУл — 57% ($p \leq 0,05$), а динамика индекса WOMAC — 27, 36 и 42% соответственно. Через 90 дней улучшение и значительное улучшение в группах АФ, ФКр и ФУл отметили 85,0, 93,4 и 96,5% больных соответственно. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Все исследуемые препараты продемонстрировали высокий анальгетический потенциал, но наилучший клинический эффект был отмечен при применении ФУл.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; болевой синдром; функциональные нарушения; гиалуроновая кислота.

Контакты: Елена Александровна Беляева; belyaeva.el@yandex.ru

Для ссылки: Беляева ЕА, Фатенко АС, Авдеева ОС, Беляева СВ. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава. Современная ревматология. 2021;15(6):48–54. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-48-54

Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis

Belyaeva E.A., Fatenko A.S., Avdeeva O.S., Belyaeva S.V.

Tula State University, Medical Institute, Tula
92, Prospect Lenina, Tula 300012, Russia

Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic disease that leads to a significant deterioration in the quality of life and disability. In the treatment of OA, hyaluronic acid (HA) drugs have an important place.

Objective: to compare the effectiveness of ROA treatment with different HA drugs with different physicochemical properties and molecular weight.

Patients and methods. A 12-week prospective randomized study of the comparative efficacy of a single intra-articular injection of three HA drugs — Armaviscon Forte (AF), Flexotron Cross (FCr) and Flexotron Ultra (FUL) was carried out. The study group consisted of 90 patients with knee osteoarthritis, aged from 43 to 50 years (the majority were women — 63.3%) with an initial severity of pain >40 mm according to the visual analogue scale (VAS). The result of therapy was assessed by the dynamics of pain (VAS), WOMAC index, and subjective assessment of the effect 3 months after intra-articular administration of HA.

Results and discussion. Eight patients dropped out of the study: in the AF group — 3, FCr — 4, FUL — 1. After 90 days, the decrease in pain compared to baseline values in the AF group was 30%, in FCr — 46% and in FUL — 57% ($p \leq 0,05$), and the dynamics of the WOMAC index — 27, 36, and 42%, respectively. After 90 days, 85.0, 93.4 and 96.5% of patients noted improvement and significant improvement in the AF, FCr and FUL groups, respectively. No serious adverse events were recorded.

Conclusion. All investigated drugs demonstrated high analgesic potential, but the best clinical effect was observed with FUL.

Key words: osteoarthritis; knee; pain; functional disorders; hyaluronic acid.

Contact: Elena Aleksandrovna Belyaeva; belyaevael@yandex.ru

For reference: Belyaeva EA, Fatenko AS, Avdeeva OS, Belyaeva SV. Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):48–54. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-48-54

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (КС) — мультифакторное заболевание с различными фенотипами, отсутствие лечения которого приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов [1–3]. Основными жалобами, с которыми больные обращаются за медицинской помощью, являются боль и нарушение функции сустава. Наряду с системным применением лекарственных средств — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) — в лечении ОА важное место занимает локальная терапия, включающая в первую очередь препараты гиалуроновой кислоты (ГЛК) [3–5]. Широкое использование ГЛК в терапии ОА обосновано тем, что ее внутрисуставное (в/с) введение приводит к уменьшению боли, скованности и увеличению объема движений с восстановлением общей двигательной активности [6, 7]. Эффект обеспечивается за счет восполнения объема, нормализации вязкости, эластичности и гидрофильных свойств синовиальной жидкости [8]. На уровне организма ГЛК обладает антипатогенными, анаболическими, противовоспалительными и антиноцицептивными свойствами [9, 10]. Действие ГЛК не может объясняться исключительно механическими причинами, поскольку процесс деградации препарата исчисляется днями, а эффект лечения сохраняется на протяжении многих месяцев, что позволяет обсуждать возможное патогенетическое влияние ГЛК на клеточном и тканевом уровне [11–15].

Противовоспалительное действие ГЛК хорошо изучено: имеются данные о подавлении воспаления в суставе за счет блокирования провоспалительных цитокинов, снижения продукции простагландина E_2 и брадикинина, ингибирования матричных металлопротеиназ и агреканаз. ГЛК, распадаясь на фрагменты, может связывать в месте повреждения рецепторы CD44, RHAMM, LYVE1, TLR2 и TLR4, расположенные на поверхности различных иммунокомпетентных клеток (моноцитов, Т-лимфоцитов, макрофагов и др.), что приводит к торможению внутриклеточной индукции синтеза провоспалительных цитокинов: макрофагальных воспалительных белков (МВБ1 α и МВБ1 β), белка хемоаттрактанта моноцитов 1, интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ17, ИЛ1 β , фактора некроза опухолей α [16]. В свою очередь, это препятствует не только торможению разрушения хряща, но и деструкции субхондральной кости. Предполагается, что структурно-модифицирующее действие ГЛК обусловлено способностью активировать инсулиноподобный (IGF), фибробластный (FGF) и трансформирующий (TGF β) факторы роста, отвечающие за репаративные процессы в организме [17]. Особенно предпочтительным является применение препаратов ГЛК у коморбидных пациентов и больных с противопоказаниями к применению НПВП и локальных глюкокортикоидов (ГК) [18].

В последние годы было проведено большое количество исследований сравнительной эффективности препаратов

ГЛК с различной молекулярной массой, в которых оценивалась эффективность терапии в зависимости от количества в/с введений на один курс, наличия или отсутствия дополнительных компонентов в составе препаратов. Однако недостаточно информации о влиянии на эффективность терапии концентрации действующего вещества и особенностей химического строения ГЛК (в частности, линейной и cross-link-модифицированной) [19–23].

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности лечения ОА КС препаратами ГЛК с различными физико-химическими свойствами и молекулярной массой.

Пациенты и методы. На базе кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» было проведено 12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование для оценки эффективности препаратов ГЛК в реальной клинической практике. Для анализа были выбраны три препарата ГЛК для в/с введения: Армавискон Форте (АФ), Флексотрон Кросс (ФКр) и Флексотрон Ультра (ФУл).

АФ (гиалуронат натрия), получаемый путем ферментации бактерий *Streptococcus equi*, характеризуется высокой молекулярной массой (3–3,5 мДа), 2,3% раствор (23 мг/мл — 69 мг гиалуроната натрия в 3 мл) предназначен для однократного введения в сустав.

ФКр, синтезируемый путем ферментации из культуры *Streptococcus zooepidemicus*, производится посредством нового процесса образования поперечных связей с использованием 1,4-бутандиолдиглицидилового эфира (BDDE) для выработки свойств, предупреждающих деградацию гиалуронана в суставе. Запатентованная технологическая платформа CHAP (Cross-linked Hyaluronic Acid Platform) для создания поперечных (cross-link) связей позволяет получить вязкий гель с повышенной плотностью гиалуронана (2% гиалуронана, 20 мг/мл — 60 мг в 3 мл). Особенность технологии производства заключается в том, что перед обработкой кросс-линкером (так называемая сшивка) молекулы линейной ГЛК (с начальной массой 3–3,5 мДа) как бы связывают между собой в клубок. В результате процесс деградации препарата в суставе замедляется, а получаемый гель при введении лучше переносится пациентом.

ФУл представляет собой линейный гибридный двухфракционный (1,2/3,2 мДа) гиалуронат натрия в фосфатном буфере 2,5%/25 мг/мл — 120 мг в предзаполненном шприце 4,8 мл для однократного введения. Фосфатный буфер усиливает гидрофильный эффект ГЛК.

Дизайн постмаркетингового проспективного исследования предусматривал набор пациентов с диагнозом первичного ОА КС в три группы по 30 человек, сопоставимых по возрасту, полу, продолжительности заболевания, интенсивности боли (>40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и рентгенологической стадии (I–III стадия по Kellgren–Lawrence). Среди пациентов было 33

Таблица 1. Характеристики пациентов трех групп
Table 1. Characteristics of patients in three groups

Показатель	АФ (n=30)	ФКр (n=30)	ФУл (n=30)
Мужчины/женщины, n	9/21	11/19	13/17
Возраст, годы	48,3	47,8	49,6
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence (I/II/III), n	4/24/2	6/22/1	1/20/9
Целевой сустав (правый/левый), n	10/20	17/13	14/16
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	4,6 $\pm$ 1,7	3,7 $\pm$ 1,8	3,9 $\pm$ 2,6
Исходная оценка боли по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	46,2 $\pm$ 8,7	45,0 $\pm$ 9,4	48,1 $\pm$ 9,3
Коморбидная патология: АГ/ИБС/СД/ЯБ/ХБП	21/3/4/2/2	17/1/1/8/1	26/3/5/2/4

Примечание. ИБС — неосложненная ишемическая болезнь сердца; ХБП — хроническая болезнь почек I–III стадии.

мужчины и 57 женщин в возрасте моложе 50 лет (от 43 до 50 лет). Во всех трех группах средняя интенсивность боли по ВАШ составляла 46 мм, длительность ОА КС — менее 10 лет. Преобладали пациенты со II рентгенологической стадией ОА по Kellgren–Lawrence. Самым частым сопутствующим соматическим заболеванием была артериальная гипертензия — АГ (табл. 1).

Манифестация ОА КС наблюдается преимущественно в возрасте 40–50 лет. В первые годы заболевания симптоматика непостоянна, боль и функциональные нарушения выражены незначительно, но даже минимальные проявления болезни у пациентов с активным образом жизни и значительными трудовыми нагрузками вызывают ощутимый дискомфорт и являются причиной обращения за врачебной помощью. Особенностью этой группы пациентов также является прогнозируемая низкая приверженность длительной фармакотерапии, потребность в получении относительно быстрых результатов лечения и сохранении их на определенное время. Поэтому интересным представлялось изучение эффективности в/с введения производных ГлК в группе пациентов моложе 50 лет с продолжительностью заболевания менее 10 лет, независимо от рентгенологической стадии процесса. Известно, что интенсивность боли при ОА непосредственно не зависит от рентгенологической стадии: часть пациентов отмечает выраженную боль и ощущение скованности при незначительных изменениях на рентгенограммах, напротив, больные со II и даже III рентгенологическими стадиями гонартроза могут ощущать слабую и умеренную боль. Поскольку именно боль является основным признаком манифестации ОА, а ее уменьшение — главным критерием эффективности терапии, предполагалось оценить прежде всего анальгетический потенциал препаратов ГлК.

Таблица 2. Частота НЯ при применении препаратов ГлК у пациентов трех групп, n (%)
Table 2. Frequency of AEs during treatment with HA drugs in patients of three groups, n (%)

НЯ	АФ (n=30)	ФКр (n=30)	ФУл (n=30)
Боль в месте введения	1 (3,3)	3 (9,9)	2 (6,6)
Боль в суставе в 1-е сутки после введения	2 (6,6)	3 (9,9)	2 (6,6)
Периартикулярный отек	—	2 (6,6)	1 (3,3)
Выпот в суставе	2 (6,6)	1 (3,3)	—

В исследование *не включали* лиц с болезнями крови; тяжёлыми заболеваниями печени и почек; сердечно-сосудистой системы; ферментопатиями; инсулинзависимым сахарным диабетом (СД); онкологическими заболеваниями; язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки и желудка в стадии обострения; воспалительными заболеваниями кишечника; травмой целевого сустава, остеонекрозом мыщелков формирующих сустав костей (бедренной и большеберцовой); пациентов, перенесших ортопедические операции на суставе; принимающих антикоагулянты и ГК; получавших в/с введения ГлК, хондроитина, ГК, PRP-терапию в последние 6 мес перед включением в исследование, а также участвующих в других клинических исследованиях (КИ) и не давших согласие на осмотр и лечение.

Оценка боли и выраженности функциональных нарушений проводилась на основании данных опросника WOMAC во время трех запланированных визитов: до начала лечения, через 7 и 90 дней после в/с введения препаратов ГлК. Использовалась шкала Ликерта с пятью вариантами ответа: 1 — очень хорошо; 2 — хорошо; 3 — удовлетворительно; 4 — плохо; 5 — очень плохо. Также во время каждого визита проводилась субъективная оценка эффективности терапии по 5-балльной вербальной шкале: 1 — значительное улучшение; 2 — улучшение; 3 — без изменений; 4 — ухудшение; 5 — значительное ухудшение. Дополнительно определяли потребность пациентов в обезболивании (приеме системных НПВП).

Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все 90 пациентов получили однократное в/с введение одного из препаратов ГлК. Закончили исследование 82 пациента. Выбыли из-за неявки на 3-й визит 8 па-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Динамика оцениваемых параметров у пациентов трех групп, $M \pm \sigma$
 Table 3. Dynamics of the estimated parameters in patients of three groups, $M \pm \sigma$

Показатель	АФ (n=30)	ФКр (n=30)	ФУл (n=30)
Боль по ВАШ, мм:			
исходно	46,2±8,7	45,0±9,4	48,1±9,3
через 7 дней	36,7±2,7	40,8±4,9	38,0±5,1
через 90 дней	32,6±4,3*,**	24,3±6,3*	21,0±3,2*,**
Боль по WOMAC, баллы:			
исходно	12,2±1,6	12,1±1,9	12,6±1,8
через 7 дней	7,5±0,2	10,9±0,2	7,6±0,8
через 90 дней	7,2±0,1*	7,4±0,2*	6,2±0,1*
Скованность по WOMAC, баллы:			
исходно	6,4±1,1	6,0±1,7	6,2±0,8
через 7 дней	5,1±0,4	5,8±1,0	5,0±1,1
через 90 дней	4,2±0,8*	3,3±1,2*	2,9±1,3*
Функция по WOMAC, баллы:			
исходно	33,2±6,4	34,7±2,3	32,6±7,3
через 7 дней	28,3±3,2	26,3±4,1	24,1±4,7
через 90 дней	26,3±3,4*	23,3±3,6*	21,1±3,8*

*Значимые различия — $p \leq 0,001$ и ** $p \leq 0,05$.

циентов: в группе АФ — 3, ФКр — 4, ФУл — 1. Во всех трех группах в ходе лечения зарегистрированы нежелательные явления (НЯ), которые относились к категории легких, проходили самостоятельно и не требовали дополнительных вмешательств, а их частота при применении препаратов ГЛК была сопоставимой (табл. 2).

Через 7 дней после инъекции более выраженная динамика оцениваемых параметров регистрировалась в группах АФ и ФУл, тогда как к концу наблюдения по изменению уровня боли, выраженности скованности и степени функциональной активности пациенты, получившие ФУл, имели лучшие показатели, чем больные других групп. Через 90 дней наблюдения статистически значимое уменьшение боли по ВАШ и улучшение по всем параметрам, оцениваемым опросником WOMAC ($p \leq 0,001$), отмечено во всех группах (табл. 3).

На 7-й день после в/с введения ГЛК интенсивность боли по ВАШ в группах АФ и ФУл уменьшилась на 21%, в группе ФКр — на 11%. Через 90 дней анальгетический эффект нарастал и уменьшение боли по сравнению с исходными значениями составило соответственно в группах АФ, ФКр и ФУл 30, 46 и 57% ($p \leq 0,05$).

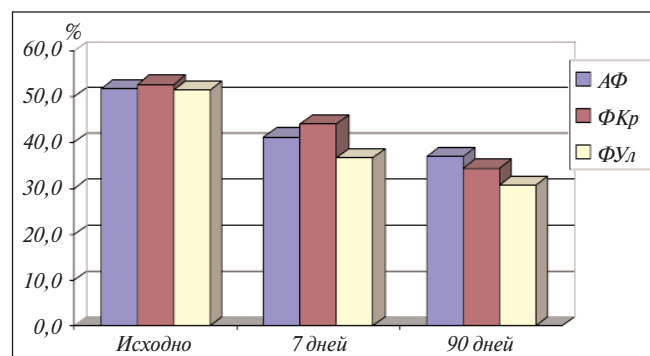
По сравнению с исходными показателями через 7 дней суммарный индекс WOMAC уменьшился на 21, 17 и 28% соответственно в группах АФ, ФКр и ФУл. Через 90 дней динамика индекса WOMAC в трех группах составила 27, 36 и 42% соответственно (см. рисунок).

Во время 2-го визита по субъективной оценке с использованием 5-уровневой вербальной шкалы значительное улучшение и улучшение отметили 80% больных, получавших АФ, 66,7% — ФКр и 73,3% — ФУл. Через 90 дней на значительное улучшение и улучшение указали уже 85, 93,4 и 96,5% пациентов соответственно (табл. 4). При этом самый заметный прирост числа лиц со значительным улучшением в интервале от 7 до 90 дней зарегистрирован при введении ФКр (6,7 и 54% соответственно). В то же время в этой группе у 1 больного наблюдалось ухудшение после введения препарата, длившееся 2 сут; через 90 дней на фоне лечения у него достигнуто улучшение состояния. Стабильное увели-

чение доли пациентов со значительным улучшением и улучшением через 7 и 90 дней выявлено в группе ФУл (с 26,6 до 34,5% и с 46,7 до 62% соответственно). Число пациентов, не отметивших изменений в ходе лечения, уменьшилось во всех группах, но значимо ($p \leq 0,001$) большим оно оставалось в группе АФ.

Через 7 дней после в/с введения АФ, ФКр и ФУл полностью отказались от приема НПВП 6 (20%), 8 (27%) и 10 (33%) пациентов, через 90 дней — 12 (44%), 18 (69%) и 21 (73%) соответственно.

Обсуждение. Во многих рандомизированных КИ и мета-анализах доказано превосходство ГЛК над ГК и НПВП при ОА КС в связи с ее благоприятным профилем безопасности. Актуальным остается вопрос об эффективности препаратов ГЛК с различной молекулярной массой. По мнению ряда авторов [23], ГЛК с молекулярной массой 800 кДа слабо защищает от потери хряща, в то время как препараты со средней молекулярной массой (от 1 до 3 МДа) в большей степени вызывают вискоиндукцию. ГЛК со средней молекулярной массой (около 2000 кДа) лучше проникает в поврежденные ткани сустава и в целом более эффективно снижает синовиальное воспаление и восстанавливает реологиче-



Динамика общей оценки индекса WOMAC у пациентов трех групп
 Dynamics of the overall assessment of WOMAC index in patients of three groups

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Субъективная оценка эффективности лечения в трех группах, %
Table 4. Subjective assessment of the effectiveness of treatment in three groups, %

Оценка	АФ (n=30)		ФКр (n=30)		ФУл (n=30)	
	7 дней	90 дней	7 дней	90 дней	7 дней	90 дней
Значительное улучшение	20	11	6,7	54	26,6	34,5
Улучшение	60	74	60	38,4	46,7	62
Без изменений	20	15	30	7,6	26,7	3,5
Ухудшение	—	—	3,3	—	—	—
Значительное ухудшение	—	—	—	—	—	—

ские свойства синовиальной жидкости, чем высокомолекулярная ГЛК [23].

По данным одного из отечественных исследований, на фоне применения ГЛК со средней молекулярной массой (1,6 мДа) при ОА КС уже на 2-й неделе был достигнут клинически значимый эффект при оценке суммарного индекса WOMAC, боли и функциональной активности, а с 3-й недели — скованности. При этом длительность эффекта сохранялась до 6 мес для общего значения WOMAC, боли и функции (уменьшение на 27, 29 и 28% соответственно; $p < 0,001$) и на протяжении 9 мес для скованности (уменьшение на 21%; $p < 0,001$) [24].

Анализ в/с введения препаратов ГЛК показал преимущество среднемолекулярной и высокомолекулярной ГЛК в уменьшении боли и улучшении функции при гонартрозе. Это подтверждается данными метаанализа 68 исследований, в которых выявлены более высокие эффективность и безопасность препаратов ГЛК с молекулярной массой около 3 мДа по сравнению с низкомолекулярными препаратами [8].

Обезболивающий эффект препаратов ГЛК давно известен и нашел подтверждение во многих работах [25, 26]. В нашем исследовании уменьшение интенсивности боли наблюдалось во всех группах как в раннем, так и в отдаленном периоде.

Разница в анальгетическом эффекте на короткой дистанции может быть объяснена более выраженным противовоспалительным действием немодифицированной cross-link ГЛК, которое реализуется сразу после введения препарата в сустав. У «сшитой» ГЛК вискоиндукция выражена в большей степени за счет более медленного ее разрушения гиалуронидазами и увеличения продолжительности элиминации из сустава, повышенной резистентности к химическим и механическим нагрузкам. В связи с этим ее эффект становится заметнее на длинной дистанции [27, 28]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами.

Можно предположить, что высокая разовая доза действующего вещества ГЛК, вводимая в сустав (для ФУл — 120 мг на одно введение), может оказывать не только более выраженное противовоспалительное действие, но и ускорять восстановление реологических свойств эндогенной синовиальной жидкости. Представляется вероятным, что повышение количества действующего вещества во вводимом растворе (примером может служить ФУл) будет способствовать более быстрому включению ГЛК в такие процессы, как репаративная регенерация тканей, клеточная дифференцировка, морфогенез, ангиогенез и воспаление. Более высокая доза ГЛК будет создавать вокруг себя концентрацию

других гликозаминогликанов и образовывать агрегаты протеогликанов, обладающих большей гидрофильностью и эластичностью по сравнению со свободными протеогликановыми. Важным свойством вводимой в сустав немодифицированной ГЛК в виде гиалуроната натрия (соли, которая присутствует в организме человека) является способность обеспечивать миграцию клеток и диффузию биологически активных веществ [28]. Особенно важной представляется реализация этих свойств ГЛК в суставной полости, поскольку хрящ является бессосудистой структурой и процессы его жизнеобеспечения связаны с процессами диффузии в синовиальной среде. Высокая биосовместимость немодифицированной ГЛК с тканями, ее неиммуногенность позволяют использовать высокие концентрации препарата без риска уменьшения безопасности терапии [28, 29]. В то же время в нашем исследовании продемонстрировано, что препарат ГЛК, обработанный кросс-линкером (ФКр), не оказывал быстрого симптоматического эффекта, но значительно наращивал его через 10–12 нед после введения, обеспечивая стабильное пролонгированное действие за счет увеличения устойчивости к разрушению в полости сустава. Зависимость эффекта препаратов ГЛК от дозы действующего вещества требует дальнейшего изучения. Тем не менее надо понимать, что препараты ГЛК не относятся к симптоматическим средствам немедленного действия, на реализацию их эффекта требуется определенное время, чтобы включились механизмы репарации и метаболической коррекции синовиального гомеостаза [27, 28].

Во всех изученных нами группах часть пациентов смогла отказаться от ситуационного приема НПВП, что позволяет минимизировать риск нежелательных лекарственных взаимодействий и органных повреждений, а также является дополнительным доказательством хорошего анальгетического эффекта в/с введения препаратов ГЛК.

Результаты проведенного исследования могут быть экстраполированы на пациентов среднего возраста (до 50 лет), имеющих разные рентгенологические стадии ОА, но преимущественно — I и II (по Kellgren–Lawrence). У пациентов именно этой возрастной группы отмечается лучший ответ на вискозупплементацию и наиболее длительно сохраняется эффект лечения. Особенно важно, что сегодня пациенты в возрасте 40–50 лет составляют трудоспособную часть общества и настроены на продолжение карьеры и ведение активного образа жизни. Применение любого из препаратов ГЛК способствует облегчению боли и восстановлению двигательной активности. Однако имеющиеся отличия в молекулярной массе, концентрации ГЛК, количестве действующего вещества и физико-химическом строении импланта-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

тов синовиальной жидкости могут отражаться на эффективности терапии. Чем выше молекулярная масса и концентрация ГЛК, тем лучше вязкоэластические свойства синовиальной жидкости. В то же время препараты ГЛК со средней молекулярной массой легче проникают в поврежденные ткани и оказывают более сильное и длительное анальгетическое действие. Высокая разовая доза ГЛК в составе ФУЛ (в 1,8 и 2 раза выше, чем в составе АФ и ФКр соответственно) и наличие двух фракций (1,2 и 3,2 мДа) обеспечивают, с одной стороны, более быстрое, а с другой — пролонгированное анальгетическое, противовоспалительное, анаболическое, lubricative действие.

На короткой дистанции, в 1-ю неделю после введения препаратов ГЛК, наилучший ответ, по субъективной оценке пациентов, отмечен в группах АФ и ФУЛ. Через 90 дней все пациенты субъективно ощущали себя лучше, чем до начала лечения, но позитивная динамика была более выражена при

применении ФУЛ. Полученные данные подтверждают эффективность высокой концентрации и увеличенного объема ГЛК (ФУЛ) как на короткой, так и на длинной дистанции в лечении ОА КС.

Безусловно, использование только в/с введения ГЛК без назначения препаратов из группы SYSADOA при ОА нецелесообразно, но данный метод может стать важным компонентом комплексных схем лечения этого заболевания.

Заключение. Все исследуемые препараты продемонстрировали высокий анальгетический потенциал, но наилучший клинический эффект был отмечен при применении ФУЛ. Хорошая и отличная переносимость препаратов ГЛК и отсутствие конкурентных взаимодействий с системной лекарственной терапией у больных с коморбидностью позволяют рекомендовать локальную терапию в качестве одного из важных компонентов комплексных схем лечения гонартроза.

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. 240 с. [Nasonov EL, redaktor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p.].
2. Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. *Consilium Medicum*. 2000;(2): 61-4. [Nasonova VA. The problem of osteoarthritis at the beginning of the XXI century. *Consilium Medicum*. 2000;(2): 61-4. (In Russ.)].
3. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013; 7 (3):67-70. [Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013; 7 (3):67-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-276
4. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 г. Русский медицинский журнал. 2019;(4):2-6. [Aleksheeva LI. Update of clinical recommendations for the treatment of osteoarthritis patients in 2019. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(4):2-6. (In Russ.)].
5. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2014; 8(3):73-6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-73-76
6. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):140-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30
7. Хитров НА. Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе. Русский медицинский журнал. 2014;(7):499-503. [Khitrov NA. Modern possibilities of synovial fluid implants in osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):499-503. (In Russ.)].
8. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. Современная ревматология. 2019;13(2):96-104. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):96-104. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104
9. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4): 439-45. [Anikin SG, Alekseeva LI. The use of hyaluronic acid preparations for osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):439-45. (In Russ.)].
10. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Селянин МА. Гиалуроновая кислота. Москва; 2012. [Khabarov VN, Boikov PYa, Selyanin MA. *Gialuronovaya kislota* [Hyaluronic Acid]. Moscow; 2012].
11. 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.
12. Altman RD. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
13. Koga H. Effects of hyaluronic acid on arthritic articular cartilage. *Connect Tissue Res*. 2012;53(1):48-93. doi: 10.3109/03008207.2011.637147
14. Toole BP. Hyaluronan in morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2001 Apr;12(2):79-87. doi: 10.1006/scdb.2000.0244.
15. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism. Are we there yet? *Glycobiology*. 2003 Dec;13(12):105R-115R. doi: 10.1093/glycob/cwg112. Epub 2003 Sep 26.
16. Bollyky PL, Falk BA, Wu RP, et al. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol*. 2009 Sep;86(3):567-72. doi: 10.1189/jlb.0109001. Epub 2009 Apr 28.
17. Goueffic Y, Guilluy C, Guerin P, et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated PI3K-dependent Rac activation. *Cardiovasc Res*. 2006 Nov 1;72(2):339-48. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.07.017. Epub 2006 Jul 29.
18. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56 (Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(Suppl.1):1-29. (In Russ.)].
19. Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. *National rheumatology meeting*; 2010 (Societe Franeaise de Rheumatologie).

20. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП и др. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2018;56 (Прил. 2):77. [Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee joints (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56 (Suppl. 2):77. (In Russ.)].
21. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Oct 15; 9: 5633-40. doi: 10.2147/DDDT.S88473
22. Miller LE, Block JE. US-approved intraarticular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 1;6:57-63. doi: 10.4137/CMAMD.S12743. eCollection 2013.
23. Филатова ЮС, Гауэрт ВР. Гиалуроно-вая кислота при внутрисуставном введении: зависимость эффекта от молекулярной массы. Русский медицинский журнал. 2021;(3):156-61. [Filatova YuS, Gauert VR. Hyaluronic acid with intra-articular administration: dependence of the effect on molecular weight. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(3):156-61. (In Russ.)].
24. Аникин СГ, Кашеварова НГ, Короткова ТА и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. Лечащий врач. 2014;(12):92-5. [Anikin SG, Kashevarova NG, Korotkova TA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability and safety of intra-articular administration of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Lechashchii vrach*. 2014;(12):92-5. (In Russ.)].
25. Попов ВП, Корощенко СА, Ларин МА. Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии. Русский медицинский журнал. 2017;(1):12-4. [Popov VP, Koroshchenko SA, Larin MA. Optimal use of hyaluronic acid preparations in joint pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):12-4. (In Russ.)].
26. Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64-9. [Olyunin YuA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2): 64-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-64-69
27. Altman RD. Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Feb;5(1):7-14. doi: 10.1007/s11926-003-0077-6.
28. Федорищев ИА. Гиалуроновая кислота: монография. Книга 1. Тула: ТулГУ; 2011. 237 с. [Fedorishchev IA. *Gialuronovaya kislota: monografiya. Kniga 1* [Hyaluronic acid: monograph. Book 1]. Tula: TulGU; 2011. 237 p.].
29. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.10.2021/25.11.2021/28.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Система Плюс». 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 Sistema Plus. 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.

Беляева Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-9400-5483>

Фатенко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2454-7380>

Связь полиморфизма Q141K гена *ABCG2* с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование)

Елисеев М.С.¹, Чикина М.Н.¹, Гусева И.А.¹, Желябина О.В.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Коновалова Н.В.², Варламов Д.А.²

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

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, 42

Приоритетной задачей лечения подагры является достижение целевого уровня МК в сыворотке крови.

Цель исследования — изучение взаимосвязи полиморфизма (rs2231142) гена *ABCG2* с эффективностью аллопуринола и фебуксостата у пациентов с подагрой.

Пациенты и методы. В исследование включено 82 пациента с подагрой старше 18 лет с сывороточным уровнем МК >360 мкмоль/л, не принимавших уратснижающие препараты.

Всем пациентам назначался аллопуринол в дозе 100 мг/сут с последующим ее титрованием до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л или <300 мкмоль/л у страдающих хронической тофусной подагрой), максимально — до 900 мг/сут, при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² — до 300 мг/сут. Пациентам, не достигшим целевого уровня МК при использовании аллопуринола, назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которая при необходимости увеличивалась до 120 мг/сут. Наблюдение за каждым пациентом продолжали до достижения целевого уровня МК сыворотки.

Всем пациентам проводилось генотипирование полиморфизма C>A (rs2231142) гена *ABCG2*. Сравнивали вероятность достижения целевого уровня МК, средние значения снижения сывороточного уровня МК, средние дозы уратснижающих препаратов у пациентов с разными генотипами (СС, СА, АА) гена *ABCG2*.

Результаты и обсуждение. Целевой уровень МК у 45 (55%) из 82 пациентов был определен как <300 мкмоль/л, у остальных 37 — как <360 мкмоль/л. У 26 больных доза аллопуринола не превышала 300 мг/сут. У 28 (34%) пациентов на фоне терапии аллопуринолом зарегистрирован целевой уровень МК, у остальных 54 (66%) пациентов аллопуринол был заменен на фебуксостат, при этом у 22 (41%) из них уровень МК снизился и не превышал целевой.

Генотип СС гена *ABCG2* выявлен у 51 (62%) пациента, генотип СА — у 30 (37%) и минорный генотип — АА у 1 (1%). Вероятность достижения целевого уровня МК на фоне терапии аллопуринолом у носителей гомозиготного генотипа СС и генотипов СА или АА не различалась: 17 (33%) и 11 (35%) случаев соответственно, но пациентам с генотипами СА и АА требовалась значимо большая доза аллопуринола (365 ± 102 мг/сут), чем пациентам с генотипом СС (290 ± 85 мг/сут), $p=0,002$. Из 54 пациентов, принимавших фебуксостат и не достигших целевого уровня МК, 30 (56%) имели генотип СС и 24 (44%) — генотип СА, вероятность достижения целевого уровня МК у них также была сопоставимой ($p=0,22$).

Закключение. Вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки крови у пациентов с подагрой, принимающих аллопуринол, не связана с полиморфизмом C>A гена *ABCG2*, но наличие генотипов СА и АА отождествляется с большей дозой препарата. Полиморфизм C>A (rs2231142) гена *ABCG2* не влияет на возможность достижения цели терапии при применении фебуксостата у пациентов с неэффективностью аллопуринола.

Ключевые слова: подагра; ген *ABCG2*; аллопуринол; фебуксостат; мочевиная кислота; целевой уровень.

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

Для ссылки: Елисеев МС, Чикина МН, Гусева ИА и др. Связь полиморфизма Q141K гена *ABCG2* с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование). Современная ревматология. 2021;15(6):55–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60

Association of the Q141K polymorphism of the *ABCG2* gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (a pilot study)

Eliseev M.S.¹, Chikina M.N.¹, Guseva I.A.¹, Zhelyabina O.V.¹, Samarkina E.Yu.¹,
Konovalova N.V.², Varlamov D.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²42, Timiryazevskaya street, Moscow 127550, Russia

Achieving the target serum uric acid (UA) level is a priority in the treatment of gout.

Objective: to study the relationship of the *ABCG2* gene polymorphism (rs2231142) with the efficacy of allopurinol and febuxostat in patients with gout.

Patients and methods. The study included 82 patients with gout over 18 years of age with serum UA level $>360 \mu\text{mol/L}$ who did not take urate-lowering therapy.

All patients were prescribed allopurinol 100 mg daily, followed by its titration until the target UA level was reached ($<360 \mu\text{mol/L}$ or $<300 \mu\text{mol/L}$ in patients with chronic tofus gout), up to a maximum of 900 mg/day, in patients with glomerular filtration rate $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ — up to 300 mg/day. Patients who did not reach the target UA level when using allopurinol were prescribed febuxostat 80 mg/day, which, if necessary, was increased to 120 mg/day. Monitoring of each patient was continued until the target serum UA level was reached. All patients underwent genotyping of the C>A polymorphism (rs2231142) of the ABCG2 gene. We compared the probability of achieving the target UA level, the mean values of a decrease in the serum UA level, and the mean doses of urate-lowering drugs in patients with different genotypes (CC, CA, AA) of the ABCG2 gene.

Results and discussion. The target UA level in 45 (55%) of 82 patients was defined as $<300 \mu\text{mol/L}$, in the remaining 37 — as $<360 \mu\text{mol/L}$. In 26 patients, the dose of allopurinol did not exceed 300 mg/day. In 28 (34%) patients treated with allopurinol, the target UA level was achieved, in the remaining 54 (66%) patients, allopurinol was substituted by febuxostat, and in 22 (41%) of them the UA level decreased and was below the target.

The CC genotype of the ABCG2 gene was detected in 51 (62%) patients, the CA genotype in 30 (37%) and the minor genotype AA in 1 (1%). The probability of achieving the target UA level during therapy with allopurinol in carriers of homozygous CC genotype and genotypes CA or AA did not differ: 17 (33%) and 11 (35%) cases, respectively, but patients with CA and AA genotypes required a significantly higher dose of allopurinol ($365 \pm 102 \text{ mg/day}$) than patients with the CC genotype ($290 \pm 85 \text{ mg/day}$), $p=0.002$. Of the 54 patients who took febuxostat and did not reach the target UA level, 30 (56%) had the CC genotype and 24 (44%) had the CA genotype, the probability of reaching the target UA level was also comparable ($p=0.22$).

Conclusion. The probability of reaching the target serum UA level in patients with gout taking allopurinol is not associated with the C>A polymorphism of the ABCG2 gene, but the presence of CA and AA genotypes is identified with a higher dose of the drug. The C>A (rs2231142) polymorphism of the ABCG2 gene does not affect the ability to achieve the goal of therapy when using febuxostat in patients with allopurinol ineffectiveness.

Key words: gout; gene ABCG2; allopurinol; febuxostat; uric acid; target level.

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

For reference: Eliseev MS, Chikina MN, Guseva IA, et al. Association of the Q141K polymorphism of the ABCG2 gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):55–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60

Достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови — приоритетная задача лечения подагры и основное условие полного контроля над заболеванием [1, 2]. Решение этой задачи стало возможным у большинства больных подагрой после внедрения в клиническую практику ингибиторов ксантиноксидазы — аллопуринола, а в последнее десятилетие фебуксостата — препаратов, наиболее часто применяемых у пациентов с подагрой для поддержания нормоурикемии. Однако ограничения, связанные с применением аллопуринола при сниженной функции почек, нежелательные лекарственные реакции, плохая переносимость препаратов и, наконец, врачебные ошибки не позволяют добиться целевого уровня МК в сыворотке крови у 100% больных подагрой [3–5]. Кроме того, у большой группы пациентов, в том числе с нормальной функцией почек, не удается достичь цели лечения даже при применении аллопуринола и фебуксостата в максимально возможных дозах [6].

Аллопуринол обоснованно является препаратом первой линии терапии подагры, его назначают большинству пациентов [7, 8]. Однако существует ряд потенциальных механизмов, обуславливающих его недостаточную эффективность: нарушение всасывания и снижение превращения аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, повышенная почечная экскреция оксипуринола и аномалии в структуре или функции ксантиноксидазы, в результате чего оксипуринол становится менее эффективным [9]. Также не исключена взаимосвязь генетических факторов с ответом на аллопуринол. В 2015 г. С.С. Wen и соавт. [10] опубликовали работу, в которой показали связь между аллелем А (141К) полиморфизма Q141K (C>A) rs2231142 гена ABCG2 (АТФ-

связывающего кассетного транспортера G2) и слабым ответом на аллопуринол. Ранее было установлено, что в кишечном тракте в результате снижения активности ABCG2 увеличиваются биодоступность лекарственных средств за счет уменьшения их оттока в кишечник и уровень МК сыворотки крови за счет уменьшения экскреции уратов в просвет кишечника [11]. Для фебуксостата такой связи не обнаружено, более того, есть данные, что он способен ингибировать ABCG2 в кишечнике, тем самым улучшая кишечную абсорбцию препаратов [12]. Однако данных о влиянии полиморфизма гена ABCG2 на прогнозирование эффективности ингибиторов ксантиноксидазы в клинической практике недостаточно.

Цель исследования — изучение связи полиморфизма гена ABCG2 (rs2231142) с эффективностью аллопуринола и фебуксостата при назначении их в максимально допустимых дозах и строго в соответствии с национальными рекомендациями по лечению подагры [13].

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 82 пациента с подагрой, обследованных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020 г. и соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: пациенты обоего пола старше 18 лет с установленным диагнозом подагры по классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г., не получающие уратснижающие препараты; сывороточный уровень МК $>360 \text{ мкмоль/л}$; подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [14] и аллопуринола [15]; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ≥ III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (ИБС, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевого ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин (формула СКД-ЕРІ); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) >2 норм; сахарный диабет (СД, сыровоточный уровень гликированного гемоглобина >7%); наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; прием любых уратснижающих препаратов, помимо назначаемых в рамках исследования; прием мочегонных препаратов.

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

Пациентам, не достигшим целевого уровня МК при приеме максимально возможных доз аллопуринола, и/или при наличии связанных с ним нежелательных реакций назначался фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которая при необходимости увеличивалась до 120 мг/сут.

Наблюдение за пациентами продолжалось до достижения целевого уровня МК сыровотки (<360 мкмоль/л либо <300 мкмоль/л у страдающих хронической тофусной подагрой), т. е. не менее 2 нед непрерывного применения аллопуринола или фебуксостата. После скрининга и включения в исследование пациенты наносили плановые визиты врачу каждые 2 нед вплоть до достижения целевого уровня МК сыровотки или максимальной точной дозы аллопуринола.

У всех пациентов были взяты образцы венозной крови для проведения генотипирования полиморфизма С>А (rs2231142) гена *ABCG2*. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов осуществлялась на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя набора.

Во время визитов выполнялись обязательные лабораторные исследования, включавшие определение сыровоточного уровня МК, АЛТ, АСТ, креатинина, глюкозы, а также гликированного гемоглобина (у пациентов с СД).

Сравнивали вероятность достижения целевого уровня МК, средние значения снижения сыровоточного уровня МК, средние дозы уратснижающих препаратов у пациентов с разными генотипами (СС, СА, АА) гена *ABCG2*.

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

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft/Inc., США) описательной статистики, а также статистической программы SPSS v.17.0. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm \sigma$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Применены методы описательной статистики. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни. Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга в группе пациентов оценивали с использованием критерия независимости χ^2 Пирсона. Различия в распределении генотипов между группами оценивали по величине критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Как видно из представленных данных, медиана длительности заболевания составляла 10 лет, почти у половины пациентов (44%) имелись подкожные тофусы. У трети больных

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой (n=82)
Table 1. Characteristics of patients with gout (n=82)

Показатель	Значение
Общая характеристика	
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	51,7 ± 11,1
Пол (мужчины/женщины), n (%)	75(92)/7(8)
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	30,8 ± 6,4
Лабораторные данные (сыровоточный уровень)	
МК, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	533,1 ± 87,5
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	96,5 ± 20,6
АСТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	22,1 [17,6; 26]
АЛТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [19; 33,2]
КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	101,2 [82; 136,4]
Глюкоза, ммоль/л, $M \pm \sigma$	5,8 ± 1,3
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , $M \pm \sigma$	79,3 ± 20
Клинические данные	
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,5; 15,8]
Число пораженных суставов в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 9]
Частота приступов артрита в год, n (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [6; 17]
Наличие тофусов, n (%)	36 (44)
Сопутствующие заболевания	
СД, n (%)	10 (12)
АГ, n (%)	40 (49)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	34 (41)
ХБП ≥ III стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	26 (32)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КФК – креатинфосфокиназа.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Влияние различных генотипов гена *ABCG2* (rs2231142) на вероятность достижения целевого уровня МК при приеме аллопуринола и фебуксостата
 Table 2. Influence of different genotypes of the *ABCG2* gene (rs2231142) on the probability of reaching the target UA level when taking allopurinol and febuxostat

Показатель	Генотип CC	Генотипы CA и AA	p
Аллопуринол, n (%)	51 (62)	31 (38)	
Исходный сывороточный уровень МК, мкмоль/л, М±σ	529,8±88,6	543,3±83,5	0,50
Сывороточный уровень МК через 6 мес наблюдения, мкмоль/л, М±σ	343,8±89,6	363,2±91,9	0,35
Δ МК, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	195 [103; 287]	202 [167; 317]	0,42
Пациенты, достигшие целевого уровня МК сыворотки, n (%)	17 (33)	11 (35)	0,84
Средняя доза препарата у пациентов, достигших целевого уровня МК, мг/сут, М±σ	290±85	365±102	0,002*
Фебуксостат, n (%)	30 (56)	24 (44)	0,25
Исходный сывороточный уровень МК, мкмоль/л, М±σ	537,4±92,9	542,6±86,6	0,83
Сывороточный уровень МК через 6 мес наблюдения, мкмоль/л, М±σ	324±107,7	285,6±88,4	0,17
Δ МК, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	206 [121; 297]	256 [182; 327]	0,22
Пациенты, достигшие целевого уровня МК, n (%)	10 (33)	12 (50)	0,22
Пациенты, достигшие целевого уровня МК на фоне терапии фебуксостатом в максимальной дозе 120 мг/сут, n (%)	4 (40)	7 (64)	0,28

*Различия статистически значимы (p<0,05).

назначение аллопуринола в высоких дозах ограничивалось низкой СКФ. У 45 (55%) из 82 пациентов целевой уровень МК был определен как <300 мкмоль/л и у остальных 37 — как <360 мкмоль/л.

Исходно все пациенты получали аллопуринол, и у 28 (34%) из них был достигнут целевой уровень МК. У остальных 54 (66%) больных аллопуринол был заменен на фебуксостат. На фоне терапии фебуксостатом у 22 (41%) из них сывороточный уровень МК снизился — его значение было ниже целевого. Таким образом, у 50 (61%) из 82 пациентов при приеме ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) был достигнут целевой уровень МК.

В обследованной группе пациентов не выявлено различий в частоте генотипов гена *ABCG2* при анализе согласно закону Харди–Вайнберга (p>0,05). Исследование полиморфизма rs2231142 гена *ABCG2* показало, что гомозиготный генотип CC имелся у 51 (62%) пациента, гетерозиготный генотип CA — у 30 (37%) и «мутантный» минорный генотип AA — у 1 (1%)

У пациентов с разными генотипами гена *ABCG2* выявлены сопоставимые сывороточные уровни МК как исходно (p=0,50), так и через 6 мес терапии (p=0,35; табл. 2). При этом вероятность достижения целевого уровня МК у носителей гомозиготного генотипа CC и генотипов CA и AA, принимавших аллопуринол, не различалась, но пациентам с генотипами CA и AA требовалась значимо большая доза препарата (p=0,002; см. табл. 2).

Из 54 пациентов, принимавших фебуксостат, 30 (56%) имели генотип CC и 24 (44%) — генотип CA. Как и в группе аллопуринола, в группе фебуксостата у пациентов с разными генотипами гена *ABCG2* были сопоставимые сывороточные уровни МК как исходно (p=0,83), так после завершения исследования (p=0,17). Генотип гена *ABCG2* не влиял на количество пациентов, которым потребовалось назначение максимальной дозы фебуксостата (см. табл. 2).

Из 51 пациента, имевшего генотип CC, целевого уровня МК достигли 27 (52,9%), а из 31 пациента, имевшего хотя бы один аллель А (генотипы CA и AA), — 23 (74,2%; $\chi^2=3,6$, p=0,06).

Обсуждение. В обновленных рекомендациях EULAR и национальных рекомендациях по лечению подагры предлагается поддерживать сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л

у всех пациентов, а <300 мкмоль/л — у больных с тяжелой подагрой [1, 13]. Это усложняет подбор терапии, так как индивидуальная вариабельность дозы и эффективность лечения зависят от многих факторов: исходного уровня МК сыворотки крови, функции почек, массы тела, использования диуретиков и, наконец, полиморфных вариантов гена *ABCG2* (rs2231142), кодирующих уратные транспортеры в почках, печени, кишечнике и связанных с эффективностью аллопуринола [16–18]. Тем не менее выбор нами именно такого дизайна исследования, с титрованием дозы уратснижающих препаратов исходя из реальной необходимости, а также исключение из исследования пациентов с наличием тяжелой почечной недостаточности и принимающих диуретики, позволило максимально уменьшить вероятность ошибок при оценке результатов.

Предварительные данные, основанные на результатах обследования относительно небольшой когорты пациентов, показали, что минорный аллель А гена *ABCG2* (rs2231142, Q141K, C>A) предопределяющий неэффективность аллопуринола, обнаруживается очень редко — всего в 1% случаев, что полностью совпадает с данными Н.Н. Кушнаренко [19]. Можно предположить, что частота полиморфных вариантов гена *ABCG2* rs2231142 имеет этнические и популяционные особенности. Например, в популяции одного из регионов Китая частота генотипов CC составила 44,4%, CA — 44,8%, а AA — 11,8%, т. е. генотип AA выявлялся в 10 раз чаще, чем по нашим данным [20]. В популяции Тайваня, распределение генотипов составило 46,1; 44,8 и 9,1% соответственно [21]. Однако если рассматривать пациентов, несущих хотя бы один аллель А (CA или AA), так как оба они связаны с более высоким уровнем урикемии [20, 21], то различия не будут столь существенными. Несмотря на то что лица с аллелем А имеют больший исходный уровень МК сыворотки крови, это не является причиной плохого ответа на аллопуринол, что подтверждают данные крупного исследования, которое включало в общей сложности 4446 больных, принимавших аллопуринол [22]. Оказалось, что вероятность достижения целевого уровня МК (<6 мг/дл, или 360 мкмоль/л) была минимальной у пациентов с генотипом AA, промежуточной — с генотипом CA и наибольшей — с генотипом CC гена *ABCG2*. Ассоциация аллеля А гена *ABCG2* с меньшей вероятностью ответа на аллопуринол сохранялась

и при коррекции данных по исходному уровню МК сыворотки крови, полу и дозе аллопуринола. Следует отметить, что различий между группами по средним дозам аллопуринола не отмечено, а сами дозы были низкими (около 200 мг/сут). Таким образом, необходимого титрования дозы препарата не проводилось, что косвенно подтверждают авторы исследования, делая вывод о возможном решении проблемы неэффективности аллопуринола путем использования его больших доз. В нашей работе средние дозы аллопуринола в целом были выше, чем в исследовании D.J. Brackman и соавт. [22], что отразилось на выявлении различий между больными с генотипами СА и АА, которым потребовалось назначение более высоких доз препарата, чем носителям генотипа СС. Интересно, что исходный средний сывороточный уровень МК при генотипе СА, хотя и был ожидаемо выше, чем при генотипе СС, но различия не достигли статистической значимости.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными в работе Н.Н. Кушнаренко и соавт. [19]: частота определения генотипа СС составила 62 и 73,7%, а генотипа СА — 37 и 25% соответственно. Как и мы, эти авторы анализировали вероятность достижения целевого уровня МК в зависимости от генотипов гена *ABCG2*, однако их исследование имело ряд отличий от нашего и ограничений: исходный сывороточный уровень МК у пациентов с генотипом СС был значимо меньшим, чем у пациентов с генотипом СА; работа была ретроспективной; титрование дозы аллопуринола проводилось не до максимально допустимой, а лишь до 300 мг/сут и лишь у части пациентов (60%), что, вероятно, и предопределило различия в результатах. Хотя средние дозы аллопуринола у пациентов с генотипом СА были в 1,5 раза выше, чем у носителей генотипа СС ($178,5 \pm 69,9$ и $119,9 \pm 57,4$ мг/сут соответственно; $p=0,03$), как и по нашим данным (доза, необходимая для достижения целевого уровня МК была в 1,26 раза выше у пациентов с генотипом СА), зависимости достижения целевых значений сывороточного уровня МК от генотипа гена *ABCG2* обнаружено не было. В то же время все пациенты с генотипом СА, принимавшие аллопуринол, отмечали его недостаточную эффективность или ее полное отсутствие [19].

Механизм, с помощью которого полиморфизм (rs2231142) гена *ABCG2* может влиять на эффективность терапии аллопуринолом, остается неясным. Предполагают, что аллель А (141К) гена *ABCG2* связан со сниженным превращением аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол или повышенным уровнем элиминации оксипуринола почками. При этом отмечено, что увеличение концентрации оксипуринола при повышении дозы аллопуринола на 100 мг и снижение уровня МК в сыворотке крови у пациентов с генотипом АА были более значимыми, чем у носителей генотипа СС гена *ABCG2* [23].

Важно уточнить, что в реализацию ответа на аллопуринол могут быть вовлечены и другие гены, например *GREM2* и *GLUT 9* [22], но их вклад в генез неэффективности аллопуринола требует более детального изучения.

По нашим данным, полиморфизм Q141K (rs2231142) гена *ABCG2* не влияет на достижение цели терапии при применении фебуксостата у пациентов с неэффективностью аллопуринола. Ранее отсутствие ассоциации полиморфизма Q141K гена *ABCG2* с ответом на фебуксостат, в том числе после поправки на возраст, пол, ИМТ и длительность приема препарата, было показано в исследовании L.K. Stamp и соавт. [24], которые наблюдали 226 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут.

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования сопоставимы с данными других работ, свидетельствующими о влиянии полиморфизма rs2231142 гена *ABCG2* на эффективность аллопуринола. Тем не менее основной вывод проведенного исследования — возможность достижения целевого уровня МК сыворотки у больных подагрой даже в случае гетерозиготного генотипа *ABCG2*, хотя для этого и требуется большая доза препарата. Кроме того, редкость выявления генотипа АА в нашей когорте больных подагрой позволяет предположить, что тотальное генотипирование полиморфизма rs2231142 гена *ABCG2* перед началом терапии аллопуринолом нецелесообразно. Однако настоящая работа проведена на небольшой группе больных и для окончательного ответа на вопрос о взаимосвязи полиморфизма (rs2231142) гена *ABCG2* с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
3. So AK. Why better treatment of gout is needed. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):63-5. Epub 2016 Jul 20.
4. Yeap SS, Gun SC. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):e5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203161. Epub 2013 Jan 17.
5. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687. Epub 2012 Aug 3.
6. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
7. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология*. 2020;14(3):117-24. [Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124.
8. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-9.

- [Eliseev MS. Updated EULAR recommendations for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):600-9. (In Russ.)].
9. Stamp LK, Merriman TR, Barclay ML, et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of «inadequate response» to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):170-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007. Epub 2014 May 9.
10. Wen CC, Yee SW, Liang X, et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;97(5):518-25. doi: 10.1002/cpt.89. Epub 2015 Apr 6.
11. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012 Apr 3;3:764. doi: 10.1038/ncomms1756.
12. Miyata H, Takada T, Toyoda Y, et al. Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol*. 2016 Dec 27;7:518. doi: 10.3389/fphar.2016.00518. eCollection 2016.
13. Подагра. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Gout. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
14. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mnn>.
15. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&m=mnn>.
16. Wright DFB, Dalbeth N, Phipps-Green AJ, et al. The impact of diuretic use and ABCG2 genotype on the predictive performance of a published allopurinol dosing tool. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 May;84(5):937-43. doi: 10.1111/bcp.13516.
17. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;81(2):277-89. doi: 10.1111/bcp.12799.
18. Wallace MC, Roberts RL, Nanavati P, et al. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: replication and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr 1;57(4):656-60. doi: 10.1093/rheumatology/kex467.
19. Кушнаренко НН, Мишко МЮ, Медведева ТА, Витковский ЮА. Полиморфизм гена *abcg2* у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):77-86.
- [Kushnarenko NN, Mishko MYu, Medvedeva TA, Vitkovskii YuA. Polymorphism of the *abcb2* gene in patients with gout in the Trans-Baikal Territory. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2019;8(2):77-86. (In Russ.)].
20. Yang X, Xiao Y, Liu K, et al. Prevalence of hyperuricemia among the Chinese population of the southeast coastal region and association with single nucleotide polymorphisms in urate anion exchanger genes: SLC22A12, ABCG2 and SLC2A9. *Mol Med Rep*. 2018 Sep;18(3):3050-8. doi: 10.3892/mmr.2018.9290.
21. Cheng ST, Wu S, Su CW, et al. Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population. *J Formos Med Assoc*. 2017 Jan;116(1):18-23. doi: 10.1016/j.jfma.2015.12.002.
22. Brackman DJ, Yee SW, Enogie OJ, et al. Genome-Wide Association and Functional Studies Reveal Novel Pharmacological Mechanisms for Allopurinol. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Sep;106(3):623-31. doi: 10.1002/cpt.1439.
23. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Relationships Between Allopurinol Dose, Oxypurinol Concentration and Urate-Lowering Response-In Search of a Minimum Effective Oxypurinol Concentration. *Clin Transl Sci*. 2020 Jan;13(1):110-5. doi: 10.1111/cts.12686.
24. Stamp LK, Topless R, Miner JN, et al. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):547-8. doi: 10.1093/rheumatology/key423.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2021/21.10.2021/25.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритом (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№2020-397-007).

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

The investigation has been conducted within scientific topic № 2020-397-007 «Optimization of methods of symptomatic anti-inflammatory therapy in patients with microcrystalline arthritis (gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease)».

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

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

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

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>.

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

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

Коновалова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>

Клиническое значение лептина при системной красной волчанке

Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н., Черкасова М.В.

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

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучение частоты гиперлептинемии у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), ее взаимосвязи с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, лекарственной терапией, а также другими метаболическими нарушениями.

Пациенты и методы. В поперечное исследование включено 46 женщин с достоверным диагнозом СКВ (медиана возраста 40 [31; 48] лет) и длительностью заболевания 3,0 [0,9; 9,0] года. Глюкокортикоиды (ГК) получали 38 (83%) больных, гидроксихлорохин — 35 (76%), иммуносупрессанты — 10 (22%), генно-инженерные биологические препараты — 5 (11%). У всех больных определены натощак уровни глюкозы, лептина, апOLIПРОТЕИНА В (АпоВ) и иммунореактивного инсулина, рассчитан индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (НОМА-IR). Повышенной считали концентрацию лептина $\geq 11,1$ нг/мл, АпоВ — $> 1,6$ мг/мл. Индекс НОМА-IR $\geq 2,77$ соответствовал наличию инсулинорезистентности (ИР).

Результаты и обсуждение. Гиперлептинемия обнаружена у 34 (74%) больных СКВ, повышенный уровень АпоВ — у 19 (41%), ИР — у 10 (22%). При гиперлептинемии реже встречались серозит, позитивность по антителам к двуспиральной ДНК (аДНК) и гипокплементемия, чаще — избыточная масса тела и ожирение, были ниже индекс SLEDAI-2K, уровень аДНК, выше — концентрация С3-компонента комплемента, инсулина, индекс НОМА-IR, индекс массы тела (ИМТ) и длительность заболевания ($p < 0,05$ для всех случаев). ИМТ < 25 кг/м² имели 26 (57%) женщин, у 14 (54%) из которых обнаружена гиперлептинемия. У пациенток с ИМТ < 25 кг/м² выявлена взаимосвязь концентрации лептина с длительностью заболевания ($r = 0,4$, $p = 0,04$), активностью СКВ по SLEDAI-2K ($r = -0,6$, $p = 0,003$), уровнем аДНК ($r = -0,6$, $p < 0,001$), С3-компонента комплемента ($r = 0,5$, $p = 0,01$), максимальной ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и поддерживающей ($r = 0,5$, $p = 0,023$) дозами ГК. У больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($n = 20$) подобной взаимосвязи не отмечено.

Заключение. Гиперлептинемия выявлена у большинства женщин с СКВ, повышенный уровень АпоВ и ИР встречались гораздо реже. Для пациенток с гиперлептинемией характерны большая длительность и меньшая активность заболевания, а также наличие избыточной массы тела и ожирения, увеличение индекса НОМА-IR. У больных СКВ с нормальной массой тела концентрация лептина нарастала по мере увеличения дозы ГК.

Ключевые слова: лептин; системная красная волчанка; инсулинорезистентность; ожирение; апOLIПРОТЕИН В.

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение лептина при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2021;15(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-61-66

Clinical significance of leptin in systemic lupus erythematosus

Kondratyeva L.V., Panafidina T.A., Popkova T.V., Gorbunova Yu.N., Cherkasova M.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to study the frequency of hyperleptinemia in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), its relationship with clinical and laboratory manifestations of the disease, drug therapy, and other metabolic disorders.

Patients and methods. The cross-sectional study included 46 women with a definite diagnosis of SLE (median age 40 [31; 48] years) and disease duration 3.0 [0.9; 9.0] years. Glucocorticoids (GC) were received by 38 (83%) patients, hydroxychloroquine — by 35 (76%), immunosuppressants — by 10 (22%), biologic disease-modifying antirheumatic drugs — by 5 (11%). In all patients, fasting levels of glucose, leptin, apOLIПРОТЕIN B (ApoB) and immunoreactive insulin were determined, and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Concentration of leptin ≥ 11.1 ng/ml, ApoB — > 1.6 mg/ml were considered an elevated level. HOMA-IR index ≥ 2.77 corresponded to the presence of insulin resistance (IR).

Results and discussion. Hyperleptinemia was found in 34 (74%) patients with SLE, an increased level of ApoB — in 19 (41%), IR — in 10 (22%). In patients with hyperleptinemia, serositis, positivity for anti-double-stranded DNA (aDNA) and hypocomplementemia were less common, overweight and obesity were more frequent, the SLEDAI-2K index was lower, the aDNA level was lower, and the concentration of the C3 component of complement, insulin, HOMA-IR index, body mass index (BMI) and disease duration were higher ($p < 0.05$ for all cases). BMI < 25 kg / m² had 26 (57%) women, 14 (54%) of whom had hyperleptinemia. In patients with BMI < 25 kg / m², we found a relationship between leptin concentration and disease duration ($r = 0.4$, $p = 0.04$), SLE activity according to SLEDAI-2K ($r = -0.6$, $p = 0.003$), levels of aDNA ($r = -0.6$, $p < 0.001$), C3 component of complement ($r = 0.5$, $p = 0.01$), maximum ($r = 0.7$, $p < 0.001$) and supporting ($r = 0.5$, $p = 0.023$) GC doses. In patients with BMI ≥ 25 kg / m² ($n = 20$), no such relationship was observed.

Conclusion. Hyperleptinemia was found in the majority of women with SLE; elevated levels of ApoB and IR were much less common. Patients with hyperleptinemia are characterized by a longer duration and less activity of the disease, as well as the presence of overweight and obesity

and an increase in the HOMA-IR index. In SLE patients with normal body weight, the concentration of leptin increased along with GC dose elevation.

Key words: leptin; systemic lupus erythematosus; insulin resistance; obesity; apolipoprotein B.

Contact: Lyubov Valeriyevna Kondratyeva; kondratyeva.liubov@yandex.ru

For reference: Kondratyeva LV, Panafidina TA, Popkova TV, et al. Clinical significance of leptin in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-61-66

В клинической медицине постоянно идет поиск новых биохимических маркеров, предикторов течения и прогноза различных заболеваний. В связи с высокой распространенностью ожирения в последнее время особое внимание уделяют синтезируемым в жировой ткани адипоцитокинам (АЦК), в том числе лептину, который отвечает за регуляцию аппетита и энергетический баланс. В общей популяции лептин рассматривают как белок, связанный с ожирением и сердечно-сосудистым риском. У пациентов с избыточной массой тела и гиперлептинемией более вероятно развитие инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета (СД) 2-го типа и кардиоваскулярных осложнений [1]. За время, прошедшее с момента открытия лептина, были получены данные, свидетельствующие о важности этого белка как для регуляции метаболизма, так и для формирования иммунного ответа. Лептин стимулирует активацию макрофагов и секрецию провоспалительных цитокинов, продукцию В-клетками аутоантител, пролиферацию наивных CD4+ Т-клеток, ингибирует функцию регуляторных Т-лимфоцитов, усиливает Th17-хелперный ответ, поддерживает экспрессию протеинов, препятствующих апоптозу, что указывает на возможность его участия в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [2].

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим ИВРЗ, при котором отмечаются нарушения как врожденного, так и приобретенного В- и Т-лимфоцитарного звеньев иммунного ответа. В большинстве исследований показано, что уровень лептина у больных СКВ выше, чем у лиц без ИВРЗ [3, 4], хотя в нескольких работах получены противоположные результаты [5, 6]. Редкая встречаемость СКВ у мужчин и увеличение концентрации лептина у женщин с данным заболеванием позволили предположить наличие взаимосвязи АЦК с полом [7]. Однако в целом данные о значении лептина при СКВ противоречивы.

Цель исследования — оценка частоты гиперлептинемии у пациентов с СКВ, ее взаимосвязи с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, проводимой лекарственной терапией, а также с другими метаболическими нарушениями.

Пациенты и методы. В поперечное (кросс-секционное) исследование включено 46 женщин с СКВ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2019–2020 гг., подписавших информированное согласие.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз СКВ (по критериям American College of Rheumatology, ACR) 1997 г. [8, 9] и/или критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR 2012 г. [10].

Критерии исключения: сопутствующий СД 1-го или 2-го типа, гипергликемия натощак (уровень глюкозы в венозной

крови $\geq 6,1$ ммоль/л), прием сахароснижающих препаратов, беременность, лактация.

Медиана возраста пациенток составила 40 [31; 48] лет, длительности заболевания — 3,0 [0,9; 9,0] года. Клиническая характеристика больных СКВ представлена в табл. 1.

Активность СКВ определяли с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) [11]. На момент исследования у 5 (11%) женщин с достигнутой ремиссией / низкой активностью заболевания антинуклеарный фактор (АНФ) был отрицательным, хотя ранее неоднократно выявлялся в диагностическом титре. Для оценки необратимых изменений применяли индекс повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) [12].

У всех пациенток измеряли рост, массу тела, исследовали натощак уровни глюкозы, лептина (иммуноферментный анализ с помощью наборов DBS-Diagnostics Biochem Canada Inc.), аполипропротеина В (Апо В; иммуноферментный анализ, наборы Assaypro LLC) и иммунореактивного инсулина (наборы Elecsys для электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e411, Roche Diagnostics). Повышенным считали уровень лептина $\geq 11,1$ нг/мл, АпоВ — $>1,6$ мг/мл. Индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) определяли по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5$ [13]. Значение индекса HOMA-IR $\geq 2,77$ соответствовало наличию ИР.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — χ^2 (для малых частот — с поправкой Йейтса). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана концентрации лептина составила 29,6 [10,3; 75,5] нг/мл. Повышенный уровень лептина обнаружен у 34 (74%) больных СКВ, АпоВ — у 19 (41%), ИР — у 10 (22%).

В отличие от женщин с нормальной концентрацией АЦК, у пациенток с гиперлептинемией реже диагностировали экссудативный серозит, позитивность по аДНК и гипокомплементемии: 25, 92, 92% и 0, 50, 47% соответственно ($p < 0,05$). Характеристика больных с гиперлептинемией и без нее представлена в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных СКВ (n=46)

Table 1. Characteristics of SLE patients (n=46)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [31; 48]
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,9; 9,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	15 (33)
алопеция	5 (11)
язвы слизистых оболочек	2 (4)
артрит	13 (28)
серозит	3 (7)
нефрит	4 (9)
нейропсихические нарушения	0
гематологические нарушения	16 (35)
изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (7)
Иммунологические нарушения, n (%):	
повышение уровня АНФ	41 (89)
позитивные аДНК	28 (61)
позитивные аSm	1 (2)
позитивные аФЛ	10 (22)
гипокомплементемия	27 (59)
Активность СКВ, n (%):	
ремиссия (SLEDAI-2K=0)	8 (17)
низкая (SLEDAI-2K=1–5)	17 (37)
средняя (SLEDAI-2K=6–10)	19 (41)
высокая (SLEDAI-2K ≥11)	2 (4)
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]
ИП SLICC, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Терапия:	
ГК, n (%)	38 (83)
суточная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]
длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 9]
ГКХ, n (%)	35 (76)
иммуносупрессанты, n (%)	10 (22)
ГИБП (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	5 (11)
АФС, n (%)	8 (17)
СШ, n (%)	13 (28)

Примечание. аДНК – антитела к двуспиральной ДНК; аSm – антитела к Sm-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГКХ – гидроксихлорохин; АФС – антифосфолипидный синдром; СШ – синдром Шёгрена.

Пациентки с гиперлептеинемией по сравнению с женщинами с нормальным уровнем лептина имели более высокие индекс массы тела – ИМТ (26,1 [22,3; 28,1] кг/м² против 20,9 [19,3; 23,4] кг/м²; $p<0,001$), уровень инсулина (8,99 [6,64; 13,46] нг/мл против 5,30 [3,77; 6,13] нг/мл; $p<0,001$) и индекс НОМА-IR (2,05 [1,47; 2,81] против 1,18 [0,85; 1,45]; $p=0,006$), у них также чаще встречались избыточная масса тела и ожирение (59% против 0%; $p=0,001$). Значимых различий по содержанию в сыворотке крови глюкозы (4,9 [4,6; 5,2] ммоль/л против 5,0 [4,7; 5,3] ммоль/л; $p=0,4$) и АпоВ (1,6 [1,5; 1,7] мг/мл против 1,5 [1,4; 1,7] мг/мл; $p=0,6$), частоте ИР (29% против 0%; $p=0,09$) и повышенного АпоВ (44% против 33%; $p=0,8$) не выявлено.

Нормальная масса тела (ИМТ <25 кг/м²) была у 26 (57%) больных, у 14 (54%) из них имелась гиперлептеинемия. У женщин с нормальной массой тела обнаружена взаимосвязь концентрации лептина с длительностью заболевания ($r=0,4$, $p=0,04$), активностью СКВ по SLEDAI-2K ($r=-0,6$,

$p=0,003$), уровнем аДНК ($r=-0,6$, $p<0,001$), С3-компонента комплемента ($r=0,5$, $p=0,01$), максимальной ($r=0,7$, $p<0,001$) и поддерживающей ($r=0,5$, $p=0,023$) дозами ГК. Статистически значимой связи с длительностью терапии ГК не отмечено ($r=0,5$, $p=0,053$). У больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($n=20$) подобной взаимосвязи не выявлено.

Обсуждение. По данным проведенного исследования, у 74% больных СКВ отмечалась гиперлептеинемия, которая оказалась самым частым метаболическим нарушением. Увеличение уровня проатерогенных АпоВ и ИР встречалось гораздо реже. Для пациенток с повышенным уровнем лептина были характерны большая длительность СКВ и меньшая активность заболевания, а также наличие избыточной массы тела и ожирения. В то же время значительная часть женщин (41%) с гиперлептеинемией имела нормальную массу (ИМТ <25 кг/м²), что может свидетельствовать о наличии у них скрытого, или латентного, ожирения, поскольку лептин практически полностью синтезируется в жировой тка-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика больных СКВ с наличием и отсутствием гиперлептинемии
Table 2. Characteristics of SLE patients with and without hyperleptinemia

Показатель	СКВ с гиперлептинемией (n=34)	СКВ без гиперлептинемии (n=12)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [35; 48]	37 [28; 51]
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2; 9]*	0,7 [0; 5,0]
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 8]*	8 [5; 8]
ИП SLICC, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	0 [0; 2]
аДНК, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,8 [10,6; 51,9]*	122,1 [41,5; 200,0]
С3, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,95 [0,74; 1,10]*	0,74 [0,57; 0,87]
С4, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,15 [0,10; 0,20]	0,14 [0,06; 0,17]
Терапия ГК, n (%)	30 (88)	8 (67)
Длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,0; 11,0]	1,8 [0,7; 8,0]
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]	8,8 [5; 10]
Максимальная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [25; 60]	27,5 [10; 40]
Терапия:		
ГКХ, n (%)	27 (79)	8 (67)
иммуносупрессанты, n (%)	8 (24)	2 (17)
ГИБП (ритуксимаб, белимуаб), n (%)	3 (9)	2 (17)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без метаболических нарушений.

ни. В группе больных с нормальной массой тела концентрация АЦК нарастала по мере увеличения дозы ГК.

По данным когортных исследований, содержание лептина в крови больных СКВ сильно варьировалось. Причины такой гетерогенности остаются неясными, так как взаимосвязи с этнической принадлежностью, размером выборки, методом определения АЦК не обнаружено. Одним из возможных объяснений может быть различие по ИМТ и доле пациентов с избыточной массой тела и ожирением, взаимосвязь гиперлептинемии с которыми отмечена как в большинстве зарубежных работ [4], так и в нашем исследовании.

Показано, что введение лептина мышам линии NZB × NZW со спонтанно развивающейся волчанкой приводило к увеличению выработки аутоантител и ухудшало течение нефрита [14]. Однако у больных СКВ убедительных доказательств наличия связи между уровнем лептина и активностью или клиническими проявлениями заболевания до настоящего времени не получено [3, 4], а имеющиеся данные противоречивы. Так, в одной из работ выявлена ассоциация между большей концентрацией лептина и поражением почек [15], тогда как в другой зависимости протеинурии от АЦК не обнаружено [16]. D. Chougule и соавт. [6] показали, что содержание лептина в крови было ниже при нефрите и гипокомплементемии, но выше при фотосенсибилизации и гематологических проявлениях СКВ. По данным D. Afroze и соавт. [17], у больных СКВ с гиперлептинемией чаще встречались артриты, в то же время M. Wislowska и соавт. [18], наоборот, выявили более низкий уровень лептина при поражении суставов и центральной нервной системы. Отсутствие связи между концентрацией лептина и активностью СКВ продемонстрировано в нескольких исследовани-

ях [5, 15, 19–21], наряду с этим M. Vadacca и соавт. [22] сообщили о прямой, а D. Chougule и соавт. [6] — об обратной связи АЦК с индексами активности. Собственные результаты совпадают с выводами, сформулированными в одной из представленных работ [6], и свидетельствуют о том, что у женщин без гиперлептинемии активность заболевания выше и чаще встречаются иммунологические нарушения (повышение уровня аДНК, гипокомплементемия) и серозит.

У здоровых лиц кратковременное применение (до 1 нед) дексаметазона или больших доз преднизолона усиливало продукцию и высвобождение лептина из адипоцитов [23, 24], тогда как данных о влиянии экзогенных ГК на уровень лептина при ИВРЗ недостаточно. Отмечено увеличение уровня лептина на фоне терапии ГК при дерматомиозите и системных васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов [25]. Сходные, но статистически не значимые данные получены при идиопатическом ювенильном артрите через 3 мес терапии [26]. В то же время существуют работы, в которых сам факт применения ГК при СКВ и их доза не оказывали существенного влияния на концентрацию лептина [5, 19]

Известны два механизма, объясняющих влияние ГК на продукцию лептина: с одной стороны, они вызывают накопление жировой ткани за счет усиления дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, а с другой — стимулируют собственные рецепторы, непосредственно увеличивая синтез АЦК в зрелых клетках [27–29]. В нашем исследовании только у больных с нормальной массой тела имелась взаимосвязь максимальной и поддерживающей доз ГК с гиперлептинемией. Можно предположить, что в этом случае на увеличение концентрации лептина определенное влияние оказывала стимуляция ГК собственных рецепторов.

При СКВ, как и в общей популяции, уровень лептина коррелирует с развитием атеросклероза и его осложнений, а также с толщиной комплекса интима-медиа [30], жесткостью сосудистой стенки [22] и бляшками в сонных артериях [21]. Недавно был разработан многопараметрический индекс PREDICTS (Predictors of Risk for Elevated Flares, Damage Progression, and Increased Cardiovascular Disease in Patients with SLE — Предикторы риска обострения, прогрессирования повреждений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СКВ) [31], в который лептин включен наряду с тремя другими биомаркерами (липопротеинами высокой плотности с измененными провоспалительными свойствами, растворимым ФНО-подобным слабым индуктором апоптоза — sTWEAK — и гомоцистеином), возрастом и СД. Длительное наблюдение за женщинами с СКВ показало, что исходно высокий индекс PREDICTS ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

В то же время взаимосвязь лептина с ИР и изменениями липидного профиля у больных СКВ изучена мало, хотя известно, что уровень АЦК у них выше при наличии метаболического синдрома [30]. Ранее С.Р. Chung и соавт. [32] продемонстрировали связь лептина с ИР, а М. McMahon и соавт. [21] — с такими биомаркерами атеросклероза, как липопротеин а, провоспалительные липопротеины высокой плотности и окисленные фосфолипиды на АпоВ-содержащих частицах. Однако в работе К.Е. Sada и соавт. [33] концентрация лептина не зависела от ИР. В нашем исследова-

нии гиперлептинемия сопровождалась повышением уровня инсулина и, как следствие, индекса НОМА-IR. Более того, только в этой группе больных зарегистрирована ИР, хотя различия по частоте последней оказались недостоверными, вероятно из-за небольшого числа женщин с нормальным содержанием АЦК в сыворотке крови. В то же время нами не обнаружено ассоциации между гиперлептинемией и уровнем АпоВ, который является структурной основой липопротеинов низкой плотности, очень низкой плотности, хиломикрон и служит достоверным индикатором риска атеросклероза.

Закключение. Таким образом, в настоящем исследовании выявлена высокая частота гиперлептинемии у женщин с СКВ, развитие которой ассоциировалось с увеличением длительности и снижением активности заболевания, избыточной массой тела и использованием больших доз ГК. Несмотря на тесную взаимосвязь с ожирением, гиперлептинемия встречалась более чем у половины больных СКВ с ИМТ <25 кг/м². Повышенный уровень лептина при СКВ следует рассматривать как первый этап нарушений метаболизма, приводящих к ИР, а в дальнейшем — к предиабету и СД 2-го типа, тогда как проатерогенные нарушения липидного обмена связаны с ним в меньшей степени. Персонализированный подход к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена при СКВ должен включать определение уровня лептина, особенно при принятии решения о целевой поддерживающей дозе ГК у больных с нормальной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dessie G, Ayelign B, Akalu Y, et al. Effect of leptin on chronic inflammatory disorders: insights to therapeutic target to prevent further cardiovascular complication. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jul 17;14:3307-22. doi: 10.2147/DMSO.S321311. eCollection 2021.
- Yuan Q, Chen H, Li X, Wei J. Leptin: an unappreciated key player in SLE. *Clin Rheumatol*. 2020 Feb;39(2):305-17. doi: 10.1007/s10067-019-04831-8. Epub 2019 Nov 9.
- Kuo CY, Tsai TY, Huang YC. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1078-84. doi: 10.1177/0961203320935185. Epub 2020 Jun 30.
- Yuan Q, Zhang L, Tian Y, et al. Circulating leptin level, soluble leptin receptor level and their gene polymorphism in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2020;38(6):1238-46. Epub 2020 Jun 30.
- De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, et al. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2009 May;42(4):272-4. doi: 10.1080/08916930902828031.
- Chougule D, Nadkar M, Venkataraman K, et al. Adipokine interactions promote the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2018 Nov;111:20-27. doi: 10.1016/j.cyt.2018.08.002. Epub 2018 Aug 8.
- Barranco C. Systemic lupus erythematosus: Leptin linked to SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Nov;12(11):623. doi: 10.1038/nrrheum.2016.161. Epub 2016 Sep 22.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883.
- Lourenco EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 20;113(38):10637-42. doi: 10.1073/pnas.1607101113. Epub 2016 Sep 1.
- De Suosa Barbosa V, Francescantonio PL, Silva NA. Leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Rev Bras Reumatol*. Mar-Apr 2015;55(2):140-5. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.014. Epub 2014 Oct 24.
- Diaz-Rizo V, Bonilla-Lara D, Gonzalez-Lopez L, et al. Serum levels of adiponectin and leptin as biomarkers of proteinuria in lupus nephritis. *PLoS One*. 2017 Sep 12;12(9):e0184056. doi: 10.1371/journal.pone.0184056. eCollection 2017.
- Afroze D, Yousuf A, Ali R, et al. Serum leptin levels, leptin receptor gene (LEPR)

- polymorphism, and the risk of systemic lupus erythematosus in Kashmiri population. *Immunol Invest.* 2015;44(2):113-25. doi: 10.3109/08820139.2014.909457. Epub 2014 Nov 10.
18. Wislowska M, Rok M, Stepień K, Kuklo-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008 Mar; 28(5):467-73. doi: 10.1007/s00296-008-0526-7. Epub 2008 Jan 15.
19. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002 Aug;22(4):138-41. doi: 10.1007/s00296-002-0216-9. Epub 2002 Jun 27.
20. Afifi AEA, Shaat RM, Gharbia OM, et al. Role of serum leptin levels and leptin receptor gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2020 Nov; 39(11):3465-72. doi: 10.1007/s10067-020-05120-5. Epub 2020 May 6.
21. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1619-24. doi: 10.1136/ard.2010.142737. Epub 2011 Jun 13.
22. Vadacca M, Zardi EM, Margiotta D, et al. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Intern Emerg Med.* 2013 Dec;8(8):705-12. doi: 10.1007/s11739-011-0726-0. Epub 2011 Nov 30.
23. Rieth N, Jollin L, Le Panse B, et al. Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Jan;105(2):309-13. doi: 10.1007/s00421-008-0904-6. Epub 2008 Nov 5.
24. Jollin L, Rieth N, Thomasson R, et al. Changes in adipokines but not in body composition after one week of prednisone intake in physically fit women. *Endocrine.* 2013 Apr; 43(2):444-6. doi: 10.1007/s12020-012-9816-7. Epub 2012 Oct 13.
25. Conklin LS, Merkel PA, Pachman LM, et al. Serum biomarkers of glucocorticoid response and safety in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and juvenile dermatomyositis. *Steroids.* 2018 Dec; 140:159-66. doi: 10.1016/j.steroids.2018.10.008. Epub 2018 Oct 21.
26. Markula-Patjas K, Valta H, Pekkinen M, et al. Body composition and adipokines in patients with juvenile idiopathic arthritis and systemic glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol.* Nov-Dec 2015;33(6):924-30. Epub 2015 Aug 27.
27. Tomabechi Y, Tsuruta T, Saito S, et al. Extra-adrenal glucocorticoids contribute to the postprandial increase of circulating leptin in mice. *J Cell Commun Signal.* 2018 Jun; 12(2):433-9. doi: 10.1007/s12079-017-0403-9. Epub 2017 Jul 25.
28. Malaise O, Relic B, Charlier E, et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) is involved in glucocorticoid-induced and mineralocorticoid-induced leptin production by osteoarthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 4;18(1):219. doi: 10.1186/s13075-016-1119-6.
29. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, et al. Cross-talk between adipose tissue and the HPA axis in obesity and overt hypercortisolemic states. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2014 Feb;17(2):63-77. doi: 10.1515/hmbci-2013-0068.
30. Demir S, Erten G, Artim-Esen B, et al. Increased serum leptin levels are associated with metabolic syndrome and carotid intima media thickness in premenopausal systemic lupus erythematosus patients without clinical atherosclerotic vascular events. *Lupus.* 2018 Aug;27(9):1509-16. doi: 10.1177/0961203318782424. Epub 2018 Jun 28.
31. Skaggs BJ, Grossman J, Sahakian L, et al. A Panel of Biomarkers Associates with Increased Risk for Cardiovascular Events in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Apr;3(4):209-20. doi: 10.1002/acr2.11223. Epub 2021 Feb 19.
32. Chung CP, Long AG, Solus JF, et al. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus.* 2009 Aug;18(9):799-806. doi: 10.1177/0961203309103582.
33. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1545-52.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2021/30.10.2021/2.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Персонализированный подход к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при РА и СКВ» (AAAA-A20-120051490038-7).

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-A20-120051490038-7 «Personalized approach to the diagnosis and prevention of carbohydrate metabolism disorders and cardiovascular complications in RA and SLE».

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.

Кондратьева Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Панафидина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

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

Горбунова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

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

Определение подвижности позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом методом ультразвукового сканирования (предварительные данные)

Курбанмагомедов М.К., Сахарова К.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.

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

Поражение позвоночника с ограничением его подвижности при анкилозирующем спондилите (АС) требует поиска методов, позволяющих точно и количественно оценить снижение функции и проследить ее динамику. Одним из перспективных методов оценки движений в позвоночнике при АС является ультразвуковое исследование (УЗИ).

Цель исследования — определить взаимосвязь подвижности позвоночника, измеренной сонографически, с активностью и функциональным статусом пациентов с АС.

Пациенты и методы. УЗИ позвоночника проведено 15 пациентам (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст $40,8 \pm 11,4$ года, средняя длительность заболевания $5,5 \pm 3,5$ года) с достоверным диагнозом АС, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с апреля по август 2019 г. Все больные проходили двукратное обследование (при поступлении и через 2 нед) по специально разработанному протоколу.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ результатов сонографического измерения расстояния между остистыми отростками позвонков исследуемых отделов позвоночника в начале наблюдения и через 2 нед выявил тенденцию к увеличению этих показателей как в исходном положении, так и при сгибании. Связи между возрастом, индексом массы тела, длительностью заболевания и определенным при сонографии расстоянием между остистыми отростками во всех отделах позвоночника в исходном положении и при наклоне не обнаружено. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии связи между увеличением расстояния между остистыми отростками в шейном и поясничном отделах позвоночника и снижением СОЭ, а в поясничном отделе — уровня СРБ. Выявлена слабая отрицательная связь между индексом BASDAI и подвижностью позвоночника на уровне L_{IV-V}, а также сонографическими измерениями всех отделов позвоночника и индексом BASMI.

Заключение. Сонографический метод определения подвижности позвоночника может быть рекомендован для использования у пациентов с АС как исходно, так и при динамическом наблюдении, однако он не заменяет метрологический индекс BASMI. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; HLA-B27; ультразвуковое исследование; анкилоз; позвоночник.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Курбанмагомедов МК, Сахарова КВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Определение подвижности позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом методом ультразвукового сканирования (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(6):67–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-67-71

Assessment of spine mobility in patients with ankylosing spondylitis by ultrasound scanning (preliminary data)

Kurbanmagomedov M.K., Sakharova K.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.

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

Spine involvement in ankylosing spondylitis (AS) resulting in limited mobility requires a search for accurate, quantitatively methods of assessment of the decline of its function and monitoring of its dynamics. One of the promising methods for assessing movements in the spine in AS is ultrasound examination (US).

Objective: to determine the relationship between the mobility of the spine measured sonographically, and the activity and functional status of patients with AS.

Patients and methods. Spinal ultrasound was performed in 15 patients (10 men and 5 women, mean age 40.8 ± 11.4 years, mean duration of the disease 5.5 ± 3.5 years) with a confirmed diagnosis of AS, admitted to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from April to August 2019. All patients underwent a double examination (at baseline and after 2 weeks) according to a specially developed protocol.

Results and discussion. A comparative analysis of the results of sonographic measurements of the distance between the spinous processes of the vertebrae of the studied spine segment at baseline and after 2 weeks revealed a tendency towards an increase in these parameters both in the initial position and during flexion. There was no relationship between age, body mass index, duration of the disease and the distance between the spinous processes in all parts of the spine measured by sonography in initial position and during flexion. Correlation analysis data indicate the presence of a correlation between an increase in the distance between the spinous processes in the cervical and lumbar spine and a decrease in ESR, and i increase in the distance between the spinous processes in the lumbar spine and level of CRP. A weak negative relationship was

found between the BASDAI index and the mobility of the spine at the L_{IV-V} level and between sonographic measurements in all segment of the spine and the BASMI index.

Conclusion. The sonographic method of determining the mobility of the spine can be recommended in patients with AS, both for initial examination and during follow-up, but it can't substitute the BASMI metrological index. Further research is needed to confirm the findings.

Key words: ankylosing spondylitis; HLA-B27; ultrasonographic method; ankylosis; spine.

Contact: Kseniya Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Kurbanmagomedov MK, Sakharova KV, Demina AB, Erdes ShF. Assessment of spine mobility in patients with ankylosing spondylitis by ultrasound scanning (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):67–71.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-67-71

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1], при котором основным клиническим признаком прогрессирования является нарастающее ограничение подвижности позвоночника.

В настоящее время наиболее распространенным и доступным методом оценки подвижности позвоночника при АС является Батский метрологический индекс (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) [2]. Этот индекс является комбинированным и включает пять показателей, оцениваемых в баллах: боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника; расстояние от козелка до стены; сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера); максимальное расстояние между медиальными лодыжками; ротация в шейном отделе позвоночника [2]. Однако недостатком метода является сложность точного определения показателей и их относительно слабая воспроизводимость.

В последнее время идет поиск альтернативных методов оценки нарушений функции позвоночника при АС, в том числе с использованием УЗИ. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования турецких авторов, цель которого состояла в определении целесообразности применения УЗИ для измерения подвижности позвоночника и экскурсии грудной клетки, а также связи между данными УЗИ и активностью заболевания, функциональными и структурными изменениями [3]. В поперечное исследование было включено 50 пациентов (37 мужчин и 13 женщин в возрасте 36,58±7,53 года), удовлетворявших модифицированным Нью-Йоркскими критериям диагноза АС, и 50 здоровых лиц (37 мужчин и 13 женщин в возрасте 36,12±7,48 года), не имевших жалоб на боль в позвоночнике (контрольная группа).

Для оценки активности АС использовали Батский индекс активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), функциональных нарушений — Батский функциональный индекс (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) и BASMI. УЗИ позвоночника проводили по специальной методике: измеряли расстояние между остистыми отростками C_{VI-VII}, T_{XI-XII} и L_{IV-V} с расчетом разницы полученных значений при вертикальном положении тела и максимальном сгибании в шейном и поясничном отделах позвоночника [3]. Межреберную дивергенцию оценивали на расстоянии 1,5 см

слева от грудины при максимальном вдохе и максимальном выдохе также с расчетом разницы и процента разницы между двумя точками. Результаты работы показали, что ультразвуковые измерения могут использоваться для мониторинга подвижности позвоночника и экскурсии грудной клетки у пациентов с АС, при этом разница расстояний между максимальным сгибанием и прямой осанкой в межостистом пространстве T_{XI-XII} <0,79 см может указывать на снижение подвижности в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной плоскости. Все ультразвуковые измерения, за исключением межреберной дивергенции, коррелировали со значениями BASMI [3]. Эти данные послужили основанием для изучения возможности использования предложенного метода в реальной клинической практике.

Цель исследования — определить взаимосвязь подвижности позвоночника, измеренной сонографически, с активностью и функциональным статусом пациентов с АС.

Пациенты и методы. В исследование было включено 15 пациентов (10 мужчин — 66,7%, 5 женщин — 33,3%), госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с апреля по август 2019 г. и удовлетворявших критериям включения: возраст старше 18 лет, диагноз АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) [4], подписанное информированное согласие.

Все пациенты были дважды (на следующий день после госпитализации и через 2 нед, перед выпиской из стационара) обследованы по специально разработанному протоколу, который включал:

- клиническое обследование с оценкой активности заболевания по BASDAI и индексу активности АС по уровню СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS-СРБ), функциональных нарушений по BASFI и подвижности позвоночника по BASMI (по 10-балльной шкале, BASMI 10) [2];

- стандартные методы лабораторной диагностики (общий анализ крови с определением СОЭ и уровня СРБ);

- измерение с помощью УЗИ расстояния между остистыми отростками C_{VI-VII}, T_{XI-XII} и L_{IV-V} (исходно в вертикальном положении и при наклоне — максимальное сагиттальное сгибание) по оригинальной методике, описанной O.V. Yurdakul и A. Rezvani [3], на аппарате Esaote Mylab Twice и последующей интерпретацией результатов;

- вычисление разницы (Δ) между сонографическими показателями, полученными при измерении в вертикальном положении на следующий день после поступления в стационар и за день до выписки ($\Delta_{\text{верт}}$), а также между пока-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Сравнительная характеристика лабораторных, метрических и ультразвуковых показателей исходно и через 2 нед исследования (Ме [25-й; 75-й перцентили])
 Table 1. Comparative characteristics of laboratory, metric and ultrasonic indicators at baseline and after 2 weeks of the study (Me [25th; 75th percentile])

Показатель	При поступлении	Через 2 нед	p
СОЭ, мм/ч	16 [6; 48]	14 [6; 27]	0,453
СРБ, мг/л	22,3 [2,5; 40,5]	5,9 [3; 23,7]	0,414
ASDAS-СРБ	3,7 [2,63; 5,19]	2,2 [1,8; 2,9]	0,001*
BASDAI	7,2 [6,1; 8,7]	3,1 [2,6; 4]	0,003*
BASFI	5,5 [4,4; 8,7]	2,5 [2; 3,5]	0,001*
BASMI 10	24 [17; 30]	22 [15; 27]	0,181
УЗИ, см:			
С _{VI-VII} :			
исходно	13,9 [11,3; 16,2]	14,1 [12,4; 15,8]	0,333
при наклоне	15,8 [14,7; 18,8]	16,4 [14,3; 19,5]	0,289
Т _{XI-XII} :			
исходно	15,9 [14,8; 18,3]	16,6 [14,7; 19,6]	0,293
при наклоне	19,4 [17,4; 23,7]	20,9 [17,2; 23,9]	0,327
L _{IV-V} :			
исходно	19,2 [16,7; 22,9]	22,4 [18,9; 25,9]	0,5
при наклоне	20 [17,8; 21,4]	24,4 [16,8; 26,9]	0,373
РШ, °	40 [20; 70]	45 [23; 80]	0,244
рКС, см	13 [12; 15]	13 [12; 15,5]	0,087
БН, см	10 [5; 20]	12 [10; 20]	0,193
МТШ, см	2 [1,5; 3]	2,5 [2; 3,5]	0,116
рМЛ, см	70 [54; 95]	73 [68; 91]	0,400

Примечание. РШ — ротация в шейном отделе позвоночника; рКС — расстояние «козелок—стена»; БН — боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника; МТШ — модифицированный тест Шобера; рМЛ — расстояние между медиальными лодыжками. Здесь и в табл. 2: * — статистически значимые различия.

зателями максимального сагиттального сгибания ($\Delta_{\text{макс}}$) и между лабораторными данными, индексами активности, функциональными нарушениями и метрологическими измерениями, полученными в двух точках исследования (Δ). Рассчитывали также коэффициент корреляции (r) и уровень значимости различий (p).

Средний возраст больных на момент включения в исследование составлял $40,8 \pm 11,4$ года, средняя длительность болезни — $5,5 \pm 3,5$ года, а медиана возраста дебюта заболевания — 24 [21; 30] года. Средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся $26,1 \pm 6,1$ кг/м². Позитивными по антигену HLA-B27 были 93,3% пациентов. Воспалительную боль в разных отделах позвоночника отмечали 12 (80%) больных. При рентгенологическом исследовании позвоночника синдесмофиты выявлены в 9 (60%) случаях, преимущественно в поясничном отделе позвоночника.

Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, 9 (60%) — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе 5 больным они были назначены впервые. Кроме того, в течение 2 нед со всеми участниками исследования проводились занятия лечебной физкультурой.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания дан-

ных и их вариабельности в связи с малой выборкой определяли медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки выраженности взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ, при сравнении групп по количественным показателям — t -критерий Стьюдента. В ходе анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ результатов сонографического измерения расстояния между остистыми отростками исследуемых отделов позвоночника при поступлении пациентов и через 2 нед выявил тенденцию к увеличению этих показателей как в исходном положении, так и при сгибании (табл. 1). Данная тенденция была более выраженной в поясничном отделе позвоночника (увеличение с 19,2 до 22,4 мм и с 20 до 24,4 мм соответственно) и менее демонстративной в шейном и грудном отделах, однако различия не достигли статистической значимости. За исследуемый период наблюдалось значимое снижение индексов ASDAS-СРБ (с 3,7 до 3,1 балла), BASDAI (с 7,2 до 3,1 балла), BASFI (с 5,5 до 2,5 балла) и уровня СРБ (с 22,3 до 5,9 мг/л; см. табл. 1).

Связи между возрастом, ИМТ, длительностью заболевания и измеренным при УЗИ расстоянием между остистыми отростками позвонков во всех отделах позвоночника в исходном положении и при наклоне не обнаружено.

Таблица 2. Связь между результатами УЗИ позвоночника и индексами активности и функции у больных АС
Table 2. Relationship between the results of ultrasound of the spine and indices of activity and function in patients with AS

Показатель	C _{vi-vii} , мм		T _{xi-xii} , мм		L _{iv-v} , мм	
	$\Delta_{\text{верт}}$	$\Delta_{\text{нак}}$	$\Delta_{\text{верт}}$	$\Delta_{\text{нак}}$	$\Delta_{\text{верт}}$	$\Delta_{\text{нак}}$
Δ СОЭ, мм/ч	-0,5*	-0,4*	-0,3	-0,2	-0,5*	-0,4*
Δ СРБ, мг/л	-0,3	-0,1	-0,4	-0,5	-0,4*	-0,7*
Δ ASDAS-СРБ, баллы	-0,4	-0,5	0,1	-0,3	0,1	0,2
Δ BASDAI, баллы	-0,2	-0,1	-0,2	-0,3	-0,3*	-0,5*
Δ BASFI, баллы	-0,6*	-0,5*	0,5	0,2	0,3	-0,3
Δ BASMI 10, баллы	-0,2	-0,1	-0,2	-0,3	-0,3*	-0,5*

Примечание. $\Delta_{\text{верт}}$ C_{vi-vii}, T_{xi-xii}, L_{iv-v} (в мм) — разница между показателями, полученные при УЗИ в вертикальном положении, при поступлении и через 2 нед; $\Delta_{\text{нак}}$ — разница между показателями при максимальном сагиттальном сгибании; Δ СОЭ, СРБ, ASDAS-СРБ, BASDAI, BASFI, BASMI 10 — разница между показателями при поступлении и через 2 нед.

Данные корреляционного анализа, представленные в табл. 2, свидетельствуют о наличии ассоциации между увеличением расстояния между остистыми отростками в шейном и поясничном отделах позвоночника и снижением СОЭ, а в поясничном отделе — уровня СРБ.

Выявлена слабая отрицательная связь между активностью АС по индексу BASDAI ($r=-0,3$ и $-0,5$) и подвижностью позвоночника на уровне L_{iv-v} (см. табл. 2). Интересно, что увеличение подвижности в шейном отделе позвоночника хорошо коррелировало с BASFI, хотя в этом индексе данному отделу позвоночника посвящен только один вопрос.

Обнаружена слабая отрицательная связь между сонографическими показателями всех отделов позвоночника, которая была более отчетливой между L_{iv-v} и индексом BASMI 10 (см. табл. 2).

Обсуждение. Данная работа методологически повторяет исследование O.V. Yurdakul и соавт. [3]. Основное отличие нашего исследования от оригинального — отсутствие контрольной группы, так как мы не определяли пороговые значения подвижности позвоночника методом УЗИ.

Метрологическая оценка пациентов была схожей, за исключением определения экскурсии грудной клетки, поскольку данный параметр не входит индекс BASMI. Как и в оригинальном исследовании, в настоящей работе оценены индексы активности и функциональных нарушений.

Сонографическое исследование подвижности позвоночника выполнялось в тех же точках, что и в работе O.V. Yurdakul и A. Rezvani [3], но мы не рассчитывали различия в изменении расстояния между остистыми отростками позвонков в исходном положении и при наклоне в процентном отношении.

Не совпали и результаты корреляционного анализа. По данным турецких исследователей, слабая отрицательная связь определялась между показателями УЗИ шейного отдела позвоночника и BASDAI ($r=-0,094$), BASFI ($r=-0,246$) и BASMI ($r=-0,367$), тогда как в нашем исследовании сильная отрицательная связь прослеживалась только с BASFI ($r=-0,6$ и $-0,5$).

Сонографические параметры, характеризующие подвижность грудного отдела позвоночника на уровне T_{xi-xii}, в цитируемой работе [3] отрицательно коррелировали со всеми тремя индексами, но наиболее выражено с BASMI. В нашем исследовании таких взаимосвязей не обнаружено.

В отличие от оригинального исследования, в настоящей работе выявлена значимая отрицательная связь между сонографическими показателями на уровне L_{iv-v} и BASDAI ($r=-0,3$ и $-0,5$ соответственно) и BASMI ($r=-0,3$ и $-0,5$ соответственно).

Преимуществом нашего исследования является поиск корреляции между сонографическими параметрами и индексами активности и функциональных нарушений, а также острофазовыми показателями воспаления (СОЭ и СРБ). Было установлено, что уменьшение СОЭ сопровождалось увеличением расстояния между остистыми отростками в шейном и поясничном отделах позвоночника ($r=-0,5$ и $-0,4$ соответственно), а снижение уровня СРБ приводило к улучшению сонографических показателей в грудном и поясничном отделах позвоночника ($r=-0,4$ и $-0,5$; $r=-0,4$ и $-0,7$ соответственно). Однако статистически значимой связи между ASDAS-СРБ и изменениями расстояния между остистыми отростками в трех отделах позвоночника не выявлено.

Хотя полученные результаты не достигли статистической значимости, наши данные свидетельствуют об уменьшении активности АС на фоне медикаментозной терапии и лечебной физкультуры, по-видимому, способствовавших постепенному улучшению подвижности позвоночника по данным УЗИ.

Существует еще один неинвазивный метод исследования межостистых связок — эластография, который может послужить объектом дальнейшего изучения.

Заключение. По предварительным данным, выявлена отрицательная связь между сонографическими изменениями расстояний между остистыми отростками позвонков и оценкой пациентом своих функциональных способностей с помощью индекса BASFI, такой связи с объективными показателями подвижности позвоночника, входящими в индекс BASMI, а также с СОЭ и СРБ не прослеживалось.

Таким образом, сонографический метод определения подвижности позвоночника может быть рекомендован для использования у пациентов АС как исходно, так и при динамическом наблюдении, однако он не заменяет метрологический индекс BASMI.

Стоит отметить, что работа была выполнена на небольшой группе пациентов, период наблюдения за которыми был кратковременным. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования.

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

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)].
2. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
3. Yurdakul OV, Rezvani A. Can ultrasound be an assessment tool for sagittal spine mobility and chest expansion in patients with ankylosing spondylitis? *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(39):e12609. doi: 10.1097/MD.00000000000012609.
4. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.09.2021/7.11.2021/10.11.2021

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.

Курбанмагомедов М.К. <https://orcid.org/0000-0002-8764-9202>

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

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

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

Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита

Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Сывороточный амилоидный белок А (SAA) является нормальным белком сыворотки крови (служит предшественником фибриллярного тканевого белка АА), синтезируемым в печени, и быстро реагирующим маркером острой фазы воспаления. Постоянная высокая концентрация SAA — один из факторов развития АА-амилоидоза. Как правило, вторичный амилоидоз развивается у пациентов с длительно текущими и плохо контролируемые воспалительными заболеваниями, в том числе ревматическими, одним из которых является анкилозирующий спондилит (АС).

Цель исследования — определение уровня SAA при АС и его взаимосвязи с показателями активности болезни.

Пациенты и методы. В исследование включено 124 пациента с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов. Всем пациентам проводили определение SAA и СРБ, СОЭ в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации SAA составляла 12,5 мг/л [4; 71,6]. Из 124 пациентов у 31% уровень SAA был <5 мг/л, а у 69% — >5 мг/л. Выявлена сильная связь между уровнями SAA и СРБ ($r=0,80$, $p<0,000001$), значимой связи между SAA и СОЭ не обнаружено ($r=0,31$, $p=0,92$). Корреляция между активностью АС по индексу BASDAI и SAA была слабой ($r=0,3$, $p<0,002$), а с ASDAS-СРБ — умеренной ($r=0,54$, $p<0,00001$).

Заключение. Выявлена статистически значимая связь между уровнями SAA и СРБ, а также индексами активности АС. Исследование показало, что SAA может использоваться в качестве одного из маркеров воспаления при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; HLA-B27; SAA; СРБ; СОЭ; вторичный амилоидоз.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Сахарова КВ, Черкасова МВ, Эрдес ШФ. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(6):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-72-75

Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity

Sakharova K.V., Cherkasova M.V., Erdes Sh.F.

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

Serum amyloid A protein A (SAA) is a normal serum protein (serving as a precursor of fibrillar tissue protein AA), synthesized in the liver and a rapidly responding marker of the acute phase of inflammation. A constant high concentration of SAA is one of the factors in the development of AA-amyloidosis. As a rule, secondary amyloidosis develops in patients with long-term and poorly controlled inflammatory diseases, including rheumatic diseases, one of which is ankylosing spondylitis (AS).

Objective: to assess the level of SAA in AS patients and its relationship with indicators of disease activity.

Patients and methods. The study included 124 patients with AS who met the modified New York 1984 criteria. The disease activity and functional status of patients were assessed according to the recommendations of Russian experts. SAA and CRP, ESR in blood serum were measured in all patients.

Results and discussion. The median SAA concentration was 12.5 mg/L [4; 71.6]. Of 124 patients, 31% had SAA levels <5 mg/L and 69% had >5 mg/L. A strong correlation was found between the levels of SAA and CRP ($r=0.80$, $p<0.000001$), no significant relationship was found between SAA and ESR ($r=0.31$, $p=0.92$). The correlation between the AS activity according to the BASDAI index and SAA was weak ($r=0.3$, $p<0.002$), the correlation with ASDAS-CRP was moderate ($r=0.54$, $p<0.00001$).

Conclusion. A statistically significant relationship was found between SAA and CRP levels, as well as the AS activity indices. Research has shown that SAA can be used as one of the markers of inflammation in AS.

Key words: ankylosing spondylitis; HLA-B27; SAA; CRP; ESR; secondary amyloidosis.

Contact: Kseniya Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Sakharova KV, Cherkasova MV, Erdes ShF. Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-72-75

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, преимущественно поражающее лиц молодого трудоспособного возраста, которое у ряда пациентов вследствие высокой клиничко-лабораторной активности и недостаточного эффекта терапии может вызывать серьезные осложнения, в частности вторичный амилоидоз.

АА-амилоидоз (ранее известный как вторичный АА-амилоидоз) — заболевание, характеризующееся отложением фибрилл во внеклеточной ткани [1]. Амилоидные фибриллы АА образуются из белка острой фазы — сывороточного амилоидного белка А (SAA) — посредством процесса расщепления, неправильной укладки и агрегации в высокоупорядоченную аномальную конформацию β -слоя [2]. Амилоидные фибриллы связываются с другими фрагментами, включая гликозаминогликаны и амилоидный Р-компонент сыворотки (SAP), образуя отложения, нарушающие структуру и функцию тканей и органов [3]. АА — это апополипротеин плазмы крови, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, который синтезируется гепатоцитами в результате изменения регуляции транскрипции при действии провоспалительных цитокинов [4]. Средняя концентрация SAA в плазме крови здоровых людей составляет 3 мг/л, но она может увеличиваться до 2000 мг/л и более при острой фазе воспаления [5]. Стойкий высокий уровень SAA служит предпосылкой для развития амилоидоза АА, хотя, по неизвестным причинам, амилоидоз встречается только у небольшой части пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [6, 7]. В ретроспективном анализе частота гистологически подтвержденного АА-амилоидоза при АС составила 5,7% [8], тогда как средняя продолжительность жизни больных от момента верификации диагноза амилоидоза — 30–60 мес [1]. Однако при интенсификации терапии у большинства таких пациентов наблюдается благоприятный прогноз [9].

По данным литературы, АА-амилоидоз чаще развивается у пациентов с ранним началом заболевания, длительным периодом от дебюта до установления диагноза, поздним началом терапии, персистирующей высокой клиничко-лабораторной активностью и поражением периферических суставов, синовиальная оболочка которых при воспалении активно продуцирует SAA [1].

Основными органами-мишенями амилоидоза являются почки, печень и селезенка. Более чем в 90% случаев на ранних стадиях в клинической картине заболевания преобладают протеинурия, нефротический синдром и/или нарушение функции почек. Если своевременно не проводить эффективную терапию амилоидоза, это неизменно приводит к терминальной стадии почечной недостаточности.

У части пациентов начало вторичного амилоидоза можно заподозрить по изменению лабораторных показателей: повышенному уровню креатина и мочевины, снижению клубочковой фильтрации, появлению протеинурии. В то же время известно, что субклинический АА-амилоидоз может протекать и без органических нарушений. Однако считается, что выявление даже бессимптомных отложений амилоида должно являться основанием для назначения более эффективной терапии [1].

При длительном течении амилоидоза с клинически значимым поражением почек прогноз определяется эффективностью системной противовоспалительной терапии ос-

новного заболевания. По данным наблюдения за самой большой когортой пациентов с АА амилоидозом, медиана выживаемости с момента установления диагноза достигала 133 мес [10]. Одновременно была определена четкая связь между выживаемостью и концентрацией SAA. У больных с концентрацией SAA в сыворотке крови >155 мг/л риск смерти увеличивался в 17,7 раза по сравнению с пациентами, у которых его уровень был <4 мг/л. При содержании SAA от 4 до 9 мг/л риск смертности возрастал в 4 раза. Отложения амилоида регрессировали при средней концентрации SAA <10 мг/л, а наиболее благоприятный прогноз отмечался у пациентов с уровнем белка <4 мг/л.

Таким образом, можно предположить, что обнаружение высокого уровня SAA будет способствовать раннему выявлению вторичного амилоидоза у больных АС и оптимизации терапии для предотвращения развития этого грозного осложнения и улучшения прогноза.

Цель исследования — оценка уровня SAA и его взаимосвязи с показателями активности АС.

Пациенты и методы. В исследование включено 124 пациента с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с февраля по ноябрь 2020 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов [11]. Всем пациентам проведено лабораторное обследование, общепринятое при диагностике и мониторинге АС. Дополнительно определяли SAA в сыворотке крови нефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) с использованием коммерческих наборов реагентов. Нормальный уровень SAA составлял 5 мг/л. Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1 Общая клиническая характеристика больных
Table 1 General clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	1,3/1
Возраст, годы, $M \pm \sigma$: на момент включения в исследование на момент начала заболевания	38,1 $\pm$ 12,9 23,5 $\pm$ 9,9
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [4,6; 6,2]
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [2,2; 3,2]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [7; 27]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [1,4; 24,9]
HLA-B27, %	91,1
Периферический артрит, %	56,4
Энтезит, %	76,6
Коксит, %	65,3

Примечание. BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности АС); ASDAS-СРБ — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности АС по уровню СРБ).

В обследованной группе мужчин было всего на 22% больше, чем женщин, а длительность заболевания в среднем составляла около 15 лет. Практически у всех пациентов был выявлен антиген HLA-B27, большинство имели высокую активность, энтезит, коксит и периферические артриты.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., USA 2011). Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана концентрации SAA составила 12,5 мг/л [4; 71,6]. Из 124 больных у 31% уровень SAA был < 5 мг/л, у 69% — > 5 мг/л. В 17,5% случаев отмечалось повышение уровня SAA при нормальных показателях СРБ, в то время как только у 2 пациентов наблюдалась обратная ситуация — увеличение уровня СРБ при нормальном показателе SAA. В свою очередь, 50 (40,3%) больных при нормальном значении СОЭ имели повышенный уровень SAA, а 7 (5,6%), наоборот, при ускоренной СОЭ — нормальное содержание SAA. Средние уровни SAA, СРБ и СОЭ у мужчин и женщин не различались. В табл. 2 представлены особенности клинической картины АС в зависимости от уровня SAA.

Пациенты с повышенным уровнем SAA при меньшей длительности АС имели более высокие значения ASDAS-СРБ и СРБ, у них чаще выявлялись периферические артриты по сравнению с больными с нормальной концентрацией SAA в сыворотке крови.

Выявлена сильная связь между уровнями SAA и СРБ ($r=0,80$, $p<0,000001$), значимой связи между показателями SAA и СОЭ не обнаружено ($r=0,31$, $p=0,92$). Корреляция между активностью АС по индексу BASDAI и SAA была слабой ($r=0,3$, $p<0,002$), а с ASDAS-СРБ — умеренной ($r=0,54$, $p<0,00001$).

Обсуждение. Уровень SAA при АС изучен недостаточно. В одном из исследований сообщалось о взаимосвязи повышенного уровня амилоидного белка с клинической активностью АС и острофазовыми показателями воспаления — СОЭ и СРБ [12]. Результаты нашей работы также показывают сильную связь между SAA и уровнем СРБ, тогда как связь с BASDAI была слабой, а с ASDAS-СРБ — умеренной. Различий в уровне SAA между мужчинами женщинами не обнаружено, что согласуется с данными, полученными при раннем ревматоидном артрите (РА) [13].

При изучении целесообразности оценки уровней СОЭ, СРБ и SAA для прогнозирования ответа на лечение препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α при АС было установлено, что пациенты с наиболее высокими значениями СРБ и SAA лучше отвечали на терапию. Было высказано предположение, что эти данные могут облегчить мониторинг активности заболевания и дальнейший прогноз у больных АС [14]. Сходные данные были получены и при РА [13]. Согласно результатам исследования, SAA по сравнению с СРБ активнее синтезируется и имеет более широкий динамический диапазон ответа. Во время фазы острого воспаления уровень сывороточного амилоида может возрастать до 1000 раз, а период его распада значительно короче, чем у СРБ [15]. Была продемонстрирована умеренная связь между уровнями SAA и СРБ, независимо от метода лечения или регулярности посещения исследовательского центра. Было сделано предположение, что повышенный уровень SAA в сыворотке крови может быть более точным маркером активности РА, чем уровень СРБ, а также показателем прогноза при раннем РА. В связи с этим предложено использовать определение уровня SAA в сыворотке крови в качестве альтернативного

Таблица 2. Клинические особенности АС в зависимости от уровня SAA
Table 2. Clinical features of AS depending on the level of SAA

Показатель	SAA ≤ 5 мг/л (n=38)	SAA > 5 мг/л (n=86)	p
Пол (мужчины/женщины)	1,4/1	1,3/1	
Возраст, годы, $M \pm \sigma$:			
на момент включения в исследование	37,8 $\pm$ 3,8	38,2 $\pm$ 12,6	0,9
на момент начала заболевания	25,3 $\pm$ 11,3	22,7 $\pm$ 9,1	0,3
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [7; 19]	10 [2; 16]	0,0003
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,6; 6,2]	5,6 [4,5; 6,4]	0,3
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [2; 2,9]	2,9 [2,1; 3,2]	0,003
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5; 20]	15 [9; 34]	0,7
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,25 [0,3; 3,7]	14,6 [4,2; 36,5]	0,000001
HLA-B27, %	84,2	93	0,4
Периферический артрит, %	39,4	59,8	0,04
Энтезит, %	84,2	65,2	0,3
Коксит, %	63,1	66,2	0,3

маркера воспаления для оценки активности РА [13]. В нашем исследовании у ряда пациентов повышенный уровень SAA выявлялся при нормальной концентрации СРБ и СОЭ, что также обосновывает необходимость определения амилоидного белка при АС, особенно в отсутствие острофазового ответа.

Заключение. Выявлена статистически значимая связь между уровнями SAA и СРБ, а также индексами активности АС. Исследование показало, что SAA может использоваться в качестве одного из маркеров воспаления при АС.

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

1. Лысенко (Козловская) ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(1):13-24. [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):13-24. (In Russ.)].
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):583-96. doi: 10.1056/NEJMra023144.
3. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223-41. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131243.
4. Parmelee DC, Titani K, Ericsson LH, et al. Amino acid sequence of amyloid-related apoprotein (apoSAA1) from human high-density lipoprotein. *Biochemistry*. 1982 Jul 6;21(14):3298-303. doi: 10.1021/bi00257a008.
5. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem*. 1998 Nov;35 (Pt 6):745-53. doi: 10.1177/000456329803500607.
6. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):122-3. doi: 10.1007/s100670050068.
7. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):371-3.
8. Муравьев ЮВ, Алексеева АВ. Частота АА-амилоидоза при ревматических заболеваниях (по данным ГУ Института ревматологии РАМН). Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):20-2. [Murav'ev YuV, Alekseeva AV. Frequency of AA-amyloidosis in rheumatic diseases (according to the State Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(3):20-2. (In Russ.)].
9. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, et al. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2191-4. doi: 10.1007/s10067-007-0679-x. Epub 2007 Jul 5.
10. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2361-71. doi: 10.1056/NEJMo070265.
11. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
12. Yung SY, Park MC, Park YB, et al. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2007 Apr 30;48(2):218-24. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218.
13. Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 17;18(1):108. doi: 10.1186/s13075-016-1009-y.
14. De Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1484-90. doi: 10.1002/art.24838.
15. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(4):335-48. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.40.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

9.09.2021/15.11.2021/18.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Разработка методов терапии рефрактерного тяжелого анкилозирующего спондилита» (ААА-А20-120041390035-8).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №ААА-А20-120041390035-8 «Development of treatment methods for refractory severe ankylosing spondylitis».

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.

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

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

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

Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С.¹, Черёмушкина Е.В.¹, Желябина О.В.¹, Чикина М.Н.¹,
Капитонова А.А.¹, Новикова А.А.², Маркелова Е.И.³, Лиля А.М.^{1,4}

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

²Клинический госпиталь «Лапино», ООО «ХАВЕН», Московская область; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва;

⁴Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 143081, Московская область, Одинцовский район, дер. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111; ³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Предполагается, что противовоспалительная терапия, в частности прием колхицина (КОЛХ), влияет на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК).

Цель исследования — изучить влияние противовоспалительной терапии колхицином (КОЛХ), гидроксихлорохином (ГКХ) и метотрексатом (МТ) на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с БДПК.

Пациенты и методы. В исследование включено 305 пациентов с БДПК, большинство (62,30%) из которых составляли женщины. Средний период наблюдения — $3,9 \pm 2,7$ года. Были рассмотрены факторы, влияющие на сердечно-сосудистый исход: пол; возраст; курение; прием алкоголя >20 условных доз в неделю; артериальная гипертензия; наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, острой недостаточности мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности >III стадии по NYHA, а также сахарного диабета (СД) 2-го типа; индекс массы тела >25 кг/м² и >30 кг/м²; уровень холестерина (ХС) >5,1 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; уровень мочевой кислоты сыворотки крови >360 мкмоль/л; гиперкальциемия (уровень кальция сыворотки >2,62 ммоль/л); уровень СРБ >2 мг/л; наличие гиперпаратиреоза (уровень паратгормона >65 пг/мл); фенотипы БДПК (бессимптомный, остеоартрит с кристаллами пирофосфата кальция, хронический артрит, острый артрит); прием КОЛХ, ГКХ, МТ, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Результаты и обсуждение. Под динамическим наблюдением находились 264 пациента. Любые из исследуемых сердечно-сосудистых событий были зарегистрированы у 79 (29,9%) пациентов. За время наблюдения умерли 46 (17,4%) пациентов, в 76,1% случаев причиной смерти были ССЗ. Смерть по другим причинам констатирована у 11 (23,9%) пациентов. Нефатальные сердечно-сосудистые события отмечены в 44 (16,7%) случаях. Риск сердечно-сосудистых событий был выше у пациентов старше 65 лет (отношение шансов, ОШ 5,97; 95% доверительный интервал, ДИ 3,33–10,71) с сывороточным уровнем ХС $\geq 5,1$ ммоль/л (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,04–3,65), СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,32–5,56), наличием ССЗ в анамнезе (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,22–4,44). Терапия КОЛХ снижала риск сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,11–0,39).

Заключение. Неблагоприятные исходы ССЗ при БДПК ассоциируются с возрастом, гиперхолестеринемией, хронической болезнью почек, а также с наличием ССЗ в анамнезе. Применение КОЛХ, в отличие от МТ и ГКХ, сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; колхицин; метотрексат; гидроксихлорохин.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Желябина ОВ и др. Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Современная ревматология. 2021;15(6):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83

Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease

*Eliseev M.S.¹, Cheremushkina E.V.¹, Zhelyabina O.V.¹, Chikina M.N.¹, Kapitonova A.A.¹,
Novikova A.A.², Markelova E.I.³, Lila A.M.^{1,4}*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²«Lapino» Clinical Hospital (HAVEN LLC);
³M.V. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁴Department of Rheumatology, Russian
 Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²111, 1st Uspenskoe shosse, Lapino village, Odintsovo district, Moscow
 region 143081, Russia; ³61/2, Schepkina street, 129110 Moscow, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya street, building 1,
 125993 Moscow, Russia

Anti-inflammatory therapy, such as colchicine (COL), has been suggested to affect the incidence of cardiovascular events in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD).

Objective: to study the effect of anti-inflammatory therapy with COL, hydroxychloroquine (HC), and methotrexate (MT) on cardiovascular outcomes in patients with CPPD.

Patients and methods. The study included 305 patients with CPPD, the majority (62.30%) were women. The average follow-up period was 3.9 ± 2.7 years. Among factors influencing cardiovascular outcome were considered: gender; age; smoking; alcohol intake >20 conventional doses per week; arterial hypertension; a history of cardiovascular diseases (CVD), in particular ischemic heart disease, acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, chronic heart failure >III stage according to NYHA, as well as type 2 diabetes mellitus (DM); body mass index >25 kg/m² and >30 kg/m²; cholesterol level (CHOL) >5.1 mmol/l; glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73 m²; serum uric acid level >360 μmol/l; hypercalcemia (serum calcium level >2.62 mmol/L); CRP level >2 mg/l; the presence of hyperparathyroidism (parathyroid hormone level >65 pg/ml); CPPD phenotypes (asymptomatic, osteoarthritis with calcium pyrophosphate crystals, chronic arthritis, acute arthritis); intake of COL, HC, MT, glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results and discussion. 264 patients were under dynamic observation. Any of the studied cardiovascular events were registered in 79 (29.9%) patients. During the observation period, 46 (17.4%) patients died, in 76.1% of cases the cause of death was CVD. Death from other causes was diagnosed in 11 (23.9%) patients. Non-fatal cardiovascular events were reported in 44 (16.7%) cases. The risk of cardiovascular events was higher in patients over 65 years of age (odds ratio, OR 5.97; 95% confidence interval, CI 3.33–10.71), with serum cholesterol levels ≥5.1 mmol/L (OR 1.95; 95% CI 1.04–3.65), GFR <60 ml/min/1.73 m² (OR 2.78; 95% CI 1.32–5.56), history of CVD (OR 2.32; 95% CI 1.22–4.44). COL therapy reduced the risk of cardiovascular events (OR 0.20; 95% CI 0.11–0.39).

Conclusion. Poor CVD outcomes in CPPD are associated with age, hypercholesterolemia, chronic kidney disease, and a history of CVD. The use of COL, in contrast to MT and HC, was accompanied by a decrease in cardiovascular risk.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; colchicine; methotrexate; hydroxychloroquine.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Cheremushkina EV, Zhelyabina OV, et al. Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание, обусловленное отложением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с последующим развитием иммунного воспаления [1].

В соответствии с классификационными критериями заболевания диагноз БДПК может быть верифицирован при наличии определенных клинических проявлений и/или обнаружении рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) и/или кристаллов ПФК в синовиальной жидкости (СЖ).

Установлено, что распространенность БДПК выше у лиц пожилого и старческого возраста. Так, у пациентов старше 60 лет частота ХК по данным рентгенографии и УЗИ через каждые 10 лет увеличивается в 2 раза [2, 3].

БДПК характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и может имитировать другие ревматические заболевания (РЗ), сопровождающиеся острым или хроническим артритом. Вариабельность симптомов обуславливает необходимость дифференцированного подхода к диагностике заболевания. С этой целью в 2011 г. экспертный совет EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) разработал классификацию БДПК, включающую четыре фенотипа: лантонический, острый артрит,

хронический артрит и остеоартрит (ОА) с кристаллами ПФК [4].

Клиническая картина БДПК, характеризуется прежде всего поражением опорно-двигательного аппарата с вовлечением периферических суставов и осевого скелета [5]. Однако имеются определенные доказательства того, что параллельно процессу кальцификации суставных хрящей происходит депонирование кристаллов ПФК в сосудистой стенке с развитием в ней хронического кристалл-индуцированного воспаления [6, 7], ключевым этапом которого является активация NLRP3-инфламасомы с последующим выбросом макрофагами интерлейкина (ИЛ) 1β, обладающего провоспалительной активностью [8]. Выявлена ассоциация между этим процессом и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9]. Показано, что именно ИЛ1 является ведущим цитокином в развитии воспаления, обусловленного кристаллами ПФК [10].

Фармакологические методы лечения БДПК включают применение низких доз колхицина (КОЛХ), гидроксихлорохина (ГКХ) и метотрексата (МТ) [11, 12]. Несмотря на различия в механизмах действия, все указанные препараты могут приводить к редукции воспаления, связанного с отложением кристаллов ПФК, и предотвращению развития приступов артрита [13]. Кроме того, они, особенно

КОЛХ, оказывают благоприятное влияние на исход ССЗ [14, 15], в том числе у пациентов с РЗ [16–18]. Установлено, что КОЛХ способствует снижению синтеза ИЛ1 β за счет подавления активации NLRP3-инфламмосомы в ткани миокарда, в совокупности эти данные указывают на новое, клинически значимое антиатерогенное действие препарата [9, 19].

До настоящего времени у пациентов с БДПК не проводились проспективные исследования факторов, в том числе лекарственной терапии, влияющих на исходы ССЗ.

Цель работы — изучение влияния противовоспалительной терапии (КОЛХ, ГКХ и МТ) на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с БДПК в рамках проспективного исследования.

Пациенты и методы. В проспективное одноцентровое когортное исследование включали пациентов, проходивших обследование в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2012 по 2021 г. Всего обследовано 305 больных, из них 24 (7,3%) были исключены по причине отказа от участия в исследовании и отсутствия подписанного информированного согласия. Еще 17 участников выбыли в процессе исследования по организационным причинам. Средняя длительность наблюдения за оставшимися 264 пациентами составила $3,9 \pm 2,7$ года.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз БДПК по критериям D.J. McCarty [20], подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: недоверенный диагноз БДПК, отсутствие подписанного информированного согласия.

Данные каждого пациента заносились в индивидуальную регистрационную карту и включали: пол; возраст; антропометрические показатели, в том числе рост; масса тела; индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле; наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии (АГ); определение фенотипа БДПК (бессимптомная форма, ОА с кристаллами ПФК, острый артрит, хронический артрит); прием лекарственных средств — КОЛХ, ГКХ, МТ, глюкокортикоидов (ГК), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В процессе динамического наблюдения фиксировались следующие сердечно-сосудистые исходы: смерть по причине сердечно-сосудистой катастрофы; нефатальные острый инфаркт миокарда (ОИМ), острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), гемодинамически значимые тромбозы, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) >III стадии по NYHA (New York Heart Association Functional Classification).

Наличие сердечно-сосудистых событий регистрировали на основании анализа медицинской документации, в которой имелись сведения о выявленной патологии, либо по данным необходимого объема диагностических обследований. При систолическом артериальном давлении ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом артериальном давлении ≥ 90 мм рт. ст. диагностировалась АГ.

Для оценки наличия и степени ожирения проводилось определение массы тела, роста и ИМТ. Нормальным считали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточной массой тела — от 25 до 29,9 кг/м² и ожирением — >30 кг/м² [21].

У всех пациентов определяли сывороточный уровень СРБ, холестерина (ХС), креатинина с последующим вычислением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по фор-

муле СКД-EPI, уровней мочевой кислоты (МК), общего кальция, паратгормона. Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, паратгормона — хемилюминесцентным иммуноаналитическим методом (референсные значения — 15–65 пг/мл).

КОЛХ, ГКХ, МТ назначались при наличии показаний по решению лечащего врача.

Динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в год.

Были рассмотрены следующие факторы, влияющие на сердечно-сосудистый исход: пол; возраст; курение; прием алкоголя >20 условных доз в неделю; наличие ССЗ в анамнезе; фенотипы БДПК; ИМТ >25 кг/м² и >30 кг/м²; наличие СД 2-го типа; уровень ХС сыворотки крови $>5,1$ ммоль/л; СКФ <60 мл/мин; уровень МК сыворотки крови >360 мкмоль/л; гиперкальциемия (уровень кальция сыворотки крови $>2,62$ ммоль/л); уровень СРБ сыворотки крови >2 мг/л; гиперпаратиреоз (значение паратгормона >65 пг/мл); прием КОЛХ, ГКХ, МТ, ГК и НПВП.

Определение неблагоприятных исходов. Летальные исходы, независимо от причины, фиксировали на протяжении всего периода наблюдения. Причины смерти устанавливали на основании свидетельства о смерти пациента, в дальнейшем их группировали в соответствии с МКБ-10 как онкологические заболевания (C00–B48), заболевания сердечно-сосудистой системы (I00–I99), заболевания дыхательной системы (J00–J98) и внешние причины смерти (V01–Y89). Смерть связывали с ССЗ, если среди причин смерти указывались следующие коды МКБ-10: I21 (ОИМ), I50 (сердечная недостаточность), I61 (инфаркт мозга), I63 (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние), I74 (эмболии и тромбоз артерий).

Все вновь развившиеся случаи нефатальных сердечно-сосудистых событий были определены на основании медицинской документации, результатов медицинского обследования и диагностических процедур.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все включенные в него пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Biostatistica (StatSoft Inc., США), методов описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm \sigma$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для всех исследуемых переменных было определено отношение шансов (ОШ) развития сердечно-сосудистых событий.

Результаты. В исследование было включено 305 пациентов с достоверным диагнозом БДПК, большинство из них — женщины (62,3%). Средний возраст больных на момент включения составил $58,9 \pm 12,5$ года, около трети (31,2%) были старше 65 лет. Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1.

У большей части пациентов имелся хронический артрит (51,3%), у 40 (13,1%) – приступы острого артрита (см. табл. 1).

Курили и употребляли алкоголь >20 условных доз в неделю 14,1 и 16% больных соответственно. Обращало на себя внимание частое наличие у пациентов избыточной массы тела (67,2%) и ожирения (35,3%). Более чем в половине случаев сывороточный уровень СРБ был ≥ 2 мг/л, примерно с той же частотой выявлялись гиперхолестеринемия (57,2%) и АГ (60,7%). Практически у четверти пациентов была диагностирована ИБС (26,6%), намного реже обнаруживались другие факторы риска: гиперурикемия, хроническая болезнь почек (ХБП) $\geq$ III стадии, гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, перенесенные ранее сердечно-сосудистые катастрофы (см. табл. 1).

За период наблюдения умерли 46 (17,4%) из 264 больных. Причиной смерти у 35 (76,1%) пациентов были ССЗ, у 11 (23,9%) – другие причины. В процессе наблюдения нефатальные сердечно-сосудистые события констатированы у 44 (16,7%) больных: ОИМ – у 19 (7,2%), ОНМК – у 16 (6,1%), ХСН $>$ III стадии по NYHA – у 8 (3,0%) и гемодинамически значимый тромбоз – у 1 (0,4%). Всего зарегистрировано 79 (29,9%) сердечно-сосудистых событий.

Рассчитано ОШ развития сердечно-сосудистых событий для исследуемых переменных (табл. 2). Как видно из представленных в табл. 2 данных, риск сердечно-сосудистых событий был значимо выше у лиц старше 65 лет (ОШ 5,97; 95% ДИ 3,33–10,71), с уровнем ХС $\geq 5,1$ ммоль/л (ОШ 1,95; 1,04–3,65), СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,32–5,56), наличием ССЗ в анамнезе (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,22–4,44). Терапия КОЛХ ассоциировалась с меньшим риском сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,11–0,39).

Обсуждение. Ранее нами было показано, что сердечно-сосудистый риск при БДПК достаточно высок и может быть сопоставим с таковым при ревматоидном артрите (РА) и подагре [22]. Обнаружено, что пациенты с БДПК имеют высокую вероятность наличия таких традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, АГ, гиперхолестеринемия и СД 2-го типа. При этом в 55% случаев сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и определяющей индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ, является высоким или очень высоким [23]. Кроме того, у значительной части пациентов с БДПК повышен

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с БДПК на момент начала наблюдения
Table 1. General characteristics of patients with CPPD at baseline

Показатель	Значение
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	58,9 $\pm$ 12,5
Возраст > 65 лет, n (%)	95 (31,2)
Мужчины/женщины n (%)	15 (37,7)/190 (62,3)
Курение, n (%)	43 (14,1)
Употребление алкоголя > 20 условных доз/нед, n (%)	49 (16,0)
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	28,1 $\pm$ 5,7
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	206 (67,3)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	108 (35,3)
Фенотип БДПК, n (%):	
острый артрит	40 (13,1)
хронический артрит	157 (51,3)
ОА с кристаллами ПФК	69 (22,6)
бессимптомный ХК	40 (13,1)
Лабораторные показатели:	
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,1 [1,1; 7,3]
СРБ ≥ 2 мг/л, n (%)	158 (51,6)
ХС, ммоль/л, $M \pm \sigma$	5,7 $\pm$ 1,3
ХС $\geq 5,1$ ммоль/л, n (%)	175 (57,2)
креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	75,0 [64,0; 89,0]
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	41 (13,4)
МК, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	337,5 [274,0; 424,0]
МК ≥ 360 мкмоль/л, n (%)	112 (36,6)
кальций общий, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,44 [2,36; 2,53]
кальций общий $\geq 2,62$ ммоль/л, n (%)	27 (8,8)
паратгормон, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,2 [20,3; 50,6]
паратгормон ≥ 65 пг/мл, n (%)	26 (8,5)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%):	
АГ	185 (60,7)
ИБС	81 (26,6)
ОИМ	10 (3,3)
ОНМК	13 (4,2)
ХСН $>$ III стадии по NYHA	35 (11,4)
Прием лекарственных препаратов:	
НПВП, n (%)	232 (75,8)
КОЛХ, n (%)	114 (37,3)
средняя доза КОЛХ, мг/сут, $M \pm \sigma$	0,72 $\pm$ 0,21
ГКХ, n (%)	60 (19,6)
средняя доза ГКХ, мг/сут, $M \pm \sigma$	265 $\pm$ 74
МТ, n (%)	66 (21,6)
средняя доза МТ, мг/нед, $M \pm \sigma$	16,5 $\pm$ 6,8
ГК, n (%)	36 (11,8)

сывороточный уровень СРБ [22], который также должен расцениваться как фактор сердечно-сосудистого риска, требующий коррекции [14]. Несмотря на это, до настоящего времени не проводилось исследований, направленных на изучение причин развития сердечно-сосудистых событий и влияния противовоспалительной терапии (КОЛХ, ГКХ и МТ) на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с БДПК.

Среди изученных нами факторов с большей вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ассоциировались возраст, гиперхолестеринемия, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и наличие в анамнезе ССЗ. Эти факторы являются значимыми и для общей популяции [24, 25].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с БДПК
Table 2. Risk of developing cardiovascular events in patients with CPPD

Показатель	ОШ (95% ДИ)
Мужской пол	1,03 (0,60–1,76)
Возраст >65 лет	5,97 (3,33–10,71)
Курение	0,62 (0,41–1,40)
Употребление алкоголя >20 условных доз/нед	0,75 (0,35–1,60)
ИМТ ≥25 кг/м ²	1,22 (0,64–2,32)
ИМТ ≥30 кг/м ²	1,37 (0,44–1,35)
СРБ ≥2 мг/л	1,06 (0,58–1,92)
ХС ≥5,1 ммоль/л	1,95 (1,04–3,65)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,78 (1,32–5,56)
МК ≥360 мкмоль/л	0,75 (0,42–1,33)
Кальций общий ≥2,62 ммоль/л	1,26 (0,50–3,23)
Паратгормон ≥65 пг/мл	0,36 (0,10–1,31)
СД 2-го типа	1,8 (0,86–3,78)
АГ	1,51 (0,84–2,71)
Наличие ССЗ в анамнезе*	2,32 (1,22–4,44)
Острый артрит	0,71 (0,32–1,60)
Хронический артрит	1,02 (0,27–1,57)
ОА с кристаллами ПФК	1,58 (0,32–2,94)
Бессимптомный ХК	0,71 (0,29–1,74)
Терапия:	
НПВП	0,76 (0,34–1,69)
КОЛХ	0,20 (0,11–0,39)
МТ	1,58 (0,84–2,86)
ГКХ	1,91 (0,92–3,54)
ГК	0,67 (0,41–5,78)

Примечание. ДИ – доверительный интервал. * – ИБС, ОИМ, ОНМК, ХСН >III стадии по NYHA.

ролируемом международном исследовании изучалось влияние МТ на активность воспалительного процесса в сосудах и частоту сердечно-сосудистых событий (нефатальный ОИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). В исследование было включено 4786 пациентов с диагнозом ИБС и ОИМ в анамнезе, которые также имели СД 2-го типа и/или метаболический синдром. Все участники были рандомизированы в две группы: активного лечения (МТ 15–20 мг/нед) или плацебо. Оказалось, что МТ не влиял на уровень СРБ, ИЛ1β и ИЛ6. Не отмечено различий в частоте развития исследуемых сердечно-сосудистых событий в группах МТ и плацебо (201 и 207 случаев соответственно), что послужило причиной для досрочного прекращения исследования через 2 года после его начала. По нашим наблюдениям, лечение МТ также не снижало вероятность неблагоприятных исходов ССЗ. Это может быть объяснено как отсутствием влияния препарата на уровни маркеров системного воспаления (в настоящем исследовании сывороточный уровень СРБ в динамике не исследовался, однако его средние исходные значения были сопоставимы с результатами, полученными в CIRT и не были очень высокими), так и особенностями механизма действия различных лекарственных средств с предполагаемыми антиатерогенными свойствами [14]. В связи с этим важно, что при БДПК лечение МТ не всегда приводит к клиническому улучшению и статистически значимому снижению сывороточного уровня СРБ [12], а, по некоторым данным, он вообще неэффективен при этом заболевании [28].

ГКХ также не оказывал влияния на исследуемые исходы, хотя сообщалось о снижении сердечно-сосудистого риска при его применении у пациентов с системной красной волчанкой [29], РА, синдромом Шёгрена [30].

Результаты метаанализа, проведенного D. Liu и соавт. [31], в который были включены данные обследования 19 679 больных, в том числе с РЗ, принимавших и не принимавших ГКХ, показали значительное снижение риска ССЗ (объединенное ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56–0,94; $p=0,013$) на фоне лечения. Уменьшение влияния факторов риска развития сердечно-сосудистых событий достигалось прежде всего посредством уменьшения уровней гиперлипидемии и гликированного гемоглобина. Кроме того, было доказано тромبوпротективное действие ГКХ у пациентов с антифосфолипидным синдромом и СКВ [31]. Предполагают, что этот эффект ГКХ в большей степени проявляется у пациентов с метаболическими нарушениями. В нашем исследовании гемодинами-

Тем не менее данных для объяснения причин сохраняющейся высокой сердечно-сосудистой смертности, несмотря на широкое применение липидснижающих, гипотензивных и антиатерогенных препаратов, недостаточно [14, 25, 26].

Идея назначения противовоспалительной терапии с целью уменьшения субклинического воспаления, играющего ведущую роль в атерогенезе, развитии сердечно-сосудистых катастроф, а также увеличивающего риск сердечно-сосудистой смертности, в последние годы находит практическую реализацию. Однако данные об использовании отдельных препаратов различаются, что может объясняться особенностями конкретной популяции пациентов [14, 27]. Так, сведения о том, что у пациентов с РА, получающих терапию МТ, ОИМ и другие сердечно-сосудистые события развиваются значимо реже, чем у не получающих МТ [17], стали одной из предпосылок для проведения исследования CIRT [27]. В данном многоцентровом рандомизированном конт-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

чески значимый артериальный тромбоз был зарегистрирован только в 1 случае.

Перспективными в отношении снижения риска развития ССЗ представляются результаты применения КОЛХ при БДПК. Так, интересны данные о способности кристаллов ХС индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмосомы и таким образом оказывать проатерогенный и провоспалительный эффекты [32]. Показано, что КОЛХ может подавлять воспаление сосудистой стенки, индуцируемое кристаллами ХС, за счет снижения экспрессии белков, связанных с NLRP3-инфламмосомой, предотвращения пироптоза и, как следствие, увеличения жизнеспособности эндотелиальных клеток [33]. Эффективность КОЛХ в отношении сдерживания процессов атеросклероза может быть связана со снижением экспрессии ИЛ1 β и матриксных металлопротеиназ, а также синтеза провоспалительных цитокинов и одновременной стимуляцией экспрессии противовоспалительных медиаторов [34]. Это приводит к снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий.

В нашем исследовании применение КОЛХ при БДПК отождествлялось со снижением сердечно-сосудистого риска (ОШ 0,203; 95% ДИ 0,106–0,388). Эти данные согласуются с результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований COLCOT и LoDoCo-2. По данным COLCOT, включавшего 4755 пациентов, перенесших ОИМ за 30 дней до начала исследования, частота сердечно-сосудистых событий (повторный ОИМ, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть, остановка сердца, срочная госпитализация, требующая коронарной реваскуляризации) в группе пациентов, получавших КОЛХ (5,5%), была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (7,1%): ОШ – 0,77 (p=0,02) [35]. Кроме того, прием КОЛХ был свя-

зан со снижением риска сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,84), инсульта (ОШ 0,26) и потребности в коронарной реваскуляризации (ОШ 0,50).

Результаты исследования LoDoCo (n=532) продемонстрировали, что добавление низких доз КОЛХ к стандартной терапии стабильной ИБС приводит к статистически значимому снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая острый коронарный синдром, остановку кровообращения, развившуюся вне стационара, а также инсульт, не обусловленный эмболией из полостей сердца [36]. Для подтверждения полученных результатов было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование LoDoCo 2 [37]. Первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация) достигли 6,8% пациентов группы КОЛХ и 9,6% группы плацебо (частота 2,5 против 3,6 события на 100 человеко-лет; ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83; p<0,001).

По нашим данным, эффект КОЛХ у пациентов с БДПК был более значимым. Аналогичные результаты получены у больных подагрой, при которой механизмы развития микрористаллического воспаления схожи с таковыми при БДПК. Лечение обоих заболеваний включает назначение препаратов, предотвращающих развитие острого воспаления, связанного с индукцией ИЛ1 β , в том числе КОЛХ [38]. По данным D.H. Solomon и соавт. [16], применение КОЛХ у больных подагрой снижало сердечно-сосудистый риск на 49%, а общую смертность на 73%.

Заключение. Неблагоприятные исходы ССЗ при БДПК ассоциируются с возрастом, гиперхолестеринемией, ХБП, а также наличием ССЗ в анамнезе. Применение КОЛХ, в отличие от МТ и ГКХ, сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(4):405-9. [Kudayeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):405-409. (In Russ.)].
2. 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.
3. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul; 48(7):711-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep081. Epub 2009 Apr 27.
4. 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.
5. Petit H, Marcellin L, Chatelus E. Lumbar spine chondrocalcinosis. *J Rheumatol*. 2017 Aug;44(8):1288-9. doi: 10.3899/jrheum.161452.
6. 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 Nov; 73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400. Epub 2013 Aug 2.
7. Елисеев МС, Новикова ДС, Новикова АМ и др. Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(4):411-7. [Eliseev MS, Novikova DS, Novikova AM, et al. Calcification of coronary arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(4):411-7. (In Russ.)].
8. Новикова АМ. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):80-6. [Novikova AM. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease as a risk factor for cardiovascular diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(1):80-6. (In Russ.)].
9. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):28-34. [Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(Suppl. 4):28-34. (In Russ.)].
10. Tausche AK, Reuss-Borst M. Kristallarthritis [Crystal arthropathies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Aug;144(15): 1055-60. doi: 10.1055/a-0857-0916.
11. Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депо-

- нирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):746-52.
- [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6):746-52. (In Russ.)].
12. Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):196-201.
- [Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(2):196-201. (In Russ.)].
13. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360
14. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):113-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
15. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):264-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001.
16. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984. Epub 2015 Nov 18.
17. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2012;53(4):421-33.
- [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)].
18. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015 Oct;23(5):231-69. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y.
19. Robertson S, Martinez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jul 1;130(14):1237-46. doi: 10.1042/CS20160090. Epub 2016 Apr 21.
20. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263-4.
21. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organisation; 1999. 252 p.
22. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритом 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.)].
23. 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. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(5):545-52. (In Russ.)].
24. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29.
25. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. Epub 2012 Dec 12.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
27. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798. Epub 2018 Nov 10.
28. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
29. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):549-65. doi: 10.2174/1570161118666191227101636.
30. Yang DH, Wang YH, Pan LF, Wei JC. Cardiovascular Protection of Hydroxychloroquine in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2020 Oct 28;9(11):3469. doi: 10.3390/jcm9113469
31. Liu D, Li X, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 11;12:1685-95. doi: 10.2147/DDDT.S166893
32. Libby PJ. A interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 31;70(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028.
33. Yang M, Lv H, Liu Q, et al. Colchicine Alleviates Cholesterol Crystal-Induced Endothelial Cell Pyroptosis through Activating AMPK/SIRT1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul 15;2020:9173530. doi: 10.1155/2020/9173530.
34. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):183-90.
- [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):183-90. (In Russ.)].
35. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497-505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16.
36. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533. Epub 2012 Jun 1.
37. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1838-47. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
38. Reuss-Borst M, Tausche AK. Update on Gout and Calcium pyrophosphate deposition (CPPD). *Dtsch Med Wochenschr*. 2018 Aug;143(16):1157-66. doi: 10.1055/a-0504-5684.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.10.2021/16.11.2021/19.11.2021

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 methods for complex therapy of diseases of the musculoskeletal system».

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>
Черёмушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>
Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Капитонова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3498-7942>
Новикова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>
Маркелова Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма)

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

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным средством контроля хронической боли при остеоартрите (ОА). Выбор НПВП основывается на анализе риска нежелательных реакций (НР).

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности длительного использования НПВП для контроля боли у пациентов с ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Для оценки результатов длительного использования НПВП при ОА было проведено 12-месячное наблюдательное неинтервенционное исследование, включавшее 611 пациентов с ОА коленного, тазобедренного суставов, генерализованным ОА и неспецифической болью в спине, связанной с ОА фасеточных суставов. Всем пациентам был назначен ацеклофенак (Аэртал®) в дозе 200 мг/сут. Состояние пациентов оценивалось через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии. Определяли следующие параметры: интенсивность боли при движении и общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см); интенсивность боли по шкале вербальных оценок (ШВО) Ликерта (0–4); число пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем; оценку пациентами результата терапии по ШВО Ликерта (1–5). При каждом визите фиксировали развитие НР.

Результаты и обсуждение. К 12 мес из-под наблюдения выпало 46,8% пациентов. У пациентов, продолживших исследование, средняя выраженность боли по ВАШ исходно, через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес составила: $6,5 \pm 1,2$; $4,8 \pm 1,4$; $3,2 \pm 1,4$; $2,6 \pm 1,4$; $2,2 \pm 1,1$; $1,4 \pm 1,1$ см соответственно (значимые различия по сравнению с исходным уровнем для всех точек — $p < 0,05$). Такие же различия получены и при изучении ООСЗ. В указанные сроки количество пациентов с умеренной/сильной болью (по шкале Ликерта) снизилось с 77,8 до 24,9; 2,9; 2,3; 0,9 и 0% соответственно. Количество пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ по сравнению с ее исходным уровнем составило 12,0; 65,1; 81,0; 88,5 и 84,0% соответственно. Хорошую или превосходную оценку результатам лечения через 2 нед дали 63,3% пациентов, а через 12 мес — 95,6%. НР были отмечены примерно у 30% пациентов, в основном диспепсия слабой или умеренной выраженности (у 11,1–23,3%) и артериальная гипертензия (у 7,1–10,9%). Серьезных НР не зарегистрировано.

Заключение. Ацеклофенак является эффективным и относительно безопасным препаратом для длительного контроля хронической боли при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая боль; длительное лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма). Современная ревматология. 2021;15(6):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm)

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

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

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the primary means of managing chronic osteoarthritis (OA) pain. The choice of NSAIDs is based on an analysis of the risk of adverse reactions (ARs).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of long-term use of NSAIDs for pain control in patients with OA in real clinical practice.

Patients and methods. To assess the results of long-term use of NSAIDs in OA, a 12-month observational non-interventional study was conducted. It included 611 patients with knee, hip and generalized OA, and nonspecific back pain associated with OA of the facet joints. All patients were prescribed aceclofenac (Aertal®) 200 mg/day. The patients' condition was assessed 2 weeks, 3, 6, 9 and 12 months after the start of therapy. The following parameters were determined: the intensity of pain during movement and the general health assessment (GA) according to the visual analogue scale (VAS, 10 cm); pain intensity according to the Likert verbal rating scale (VRS) (0–4); the number of patients with a pain reduction of $\geq 50\%$ from baseline; patients' assessment of the result of therapy according to Likert VRS (1–5). The development of ARs was recorded at each visit.

Results and discussion. By month 12, 46.8% of patients had dropped out of observation. In patients who continued the study, the average severity of pain according to the VAS at baseline, after 2 weeks, 3, 6, 9 and 12 months was: 6.5 ± 1.2 ; 4.8 ± 1.4 ; 3.2 ± 1.4 ; 2.6 ± 1.4 ; 2.2 ± 1.1 ; 1.4 ± 1.1 cm, respectively (significant differences compared to the baseline for all points – $p < 0.05$). The same differences were obtained in GA assessment. Within the indicated time frame, the number of patients with moderate / severe pain (on the Likert scale) decreased from 77.8 to 24.9; 2.9; 2.3; 0.9 and 0%, respectively. The number of patients with a pain reduction of $\geq 50\%$ from baseline was 12.0; 65.1; 81.0; 88.5 and 84.0%, respectively. A good or excellent assessment of treatment results after 2 weeks was given by 63.3% of patients, and after 12 months – by 95.6%. ARs were observed in about 30% of patients, mainly mild or moderate dyspepsia (in 11.1–23.3%) and arterial hypertension (in 7.1–10.9%). No serious ARs were registered.

Conclusion. Aceclofenac is an effective and relatively safe drug for the long-term management of chronic pain in OA.

Key words: osteoarthritis; chronic pain; long-term treatment; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; efficiency; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90

Принципиальной целью терапии остеоартрита (ОА) является эффективный контроль симптомов, связанных с воспалительными и дегенеративными изменениями суставов [1, 2]. Прежде всего необходимо добиться максимально полного уменьшения выраженности хронической боли – синдрома, который определяет основные страдания, функциональные нарушения и ухудшает качество жизни пациентов с ОА [2, 3]. Действенный контроль боли способствует улучшению не только симптомов ОА, но и жизненного прогноза в целом. Известно, что хроническая боль ассоциируется с комплексом системных изменений: прогрессированием кардиоваскулярной патологии, метаболическими нарушениями, депрессией и тревогой, гиподинамией и др., которые оказывают суммарное негативное влияние на продолжительность жизни. Так, анализ серии популяционных исследований продемонстрировал, что больные ОА имеют более высокий риск гибели от сердечно-сосудистых осложнений, чем люди соответствующего возраста и пола без заболевания суставов: отношение случаев (ОС) для ОА коленного сустава (КС) составило 1,21–1,24, для ОА тазобедренного сустава (ТБС) – 1,10–1,20 [4].

Ведущие российские эксперты в качестве основного патогенетического средства лечения ОА рассматривают симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, или хондропротекторы), в частности препараты глюкозамина, хондроитина, диациреин и неомыляемые соединения авокадо и сои. SYSADOA оказывают симптоматическое и структурно-модифицирующее действие, что делает целесообразным их использование при любых формах и стадиях ОА [1, 2]. Однако SYSADOA обладают умеренным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, к тому же он развивается постепенно. При этом многие пациенты с ОА обращаются за медицинской помощью в состоянии обострения, испытывая выраженную боль и скованность. Свыше 20% пациентов с ОА имеют неблагоприятную траекторию болезни: сохранение умерен-

ной или выраженной суставной боли на протяжении многих лет и прогрессирующее нарастание функциональной недостаточности [5, 6].

Это определяет необходимость активного применения при ОА быстродействующих анальгетиков с выраженным противовоспалительным действием. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), занимающие центральное место в фармакотерапии ОА различной локализации, согласно последним рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР), Международного общества по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) и ACR (American College Rheumatology) [1, 7–9].

Использование НПВП позволяет успешно бороться с болью при ОА, что подтверждено многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) и их метаанализом. Однако НПВП могут вызывать различные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Поэтому выбор НПВП у пациентов с ОА, среди которых большинство – лица старшего возраста с множественными коморбидными заболеваниями, должен быть взвешенным и основываться на анализе факторов риска лекарственных осложнений [1, 10].

Одним из популярных представителей группы НПВП, обладающих доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности, является ацеклофенак [11]. Выбор этого препарата представляется оправданным при необходимости продолжительной терапии у пациентов с ОА.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности длительного использования НПВП для контроля боли у пациентов с ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Было проведено 12-месячное наблюдательное неинтервенционное исследование АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), в котором оценивались эффективность и безопасность ацеклофенака (Аэртал®) у больных ОА с хронической болью.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА (n=611)
Table 1. Clinical characteristics of patients with OA (n=611)

Показатель	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	64,5/35,5
Возраст, годы, М±σ Возраст ≥65 лет, %	58,3±11,0 29,8
ИМТ, кг/м², М±σ ИМТ ≥30, %	28,4±4,5 31,3
Курение, %	11,9
Диагноз, %: ОА КС ОА ТБС ГОА ОА позвоночника (НБС)	43,2 10,5 30,9 15,5
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни >5 лет, %	5,0 [3,0; 9,0] 41,9
Коморбидность, %: язвенный анамнез диспепсия АГ ХБП СД	5,2 23,5 48,4 2,1 10,8
Дополнительная терапия, %: SYSADOA Миорелаксанты ИПП	37,7 38,8 34,2

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагноз ОА КС, ТБС, генерализованного ОА (ГОА) в соответствии с критериями ACR 1987 г., признанными АРР, и/или неспецифическая боль в спине (НБС), связанная с ОА фасеточных суставов (локальная боль в паравerteбральной области, положительный тест разгибания, ротации и бокового сгибания позвоночника — тест Кемпа, — рентгенологические признаки ОА фасеточных суставов); боль в суставах и/или спине ≥4 см по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см, где 0 — отсутствие боли, а 10 — максимально выраженная боль, которую можно представить) не менее 3 мес до включения в исследование; необходимость приема НПВП, по мнению врача и пациента.

Критерии исключения: противопоказания для использования НПВП; наличие других ревматических и висцеральных заболеваний, при которых отмечаются поражение суставов, тяжелая функциональная недостаточность и/или коморбидная патология, ограничивающая возможность явки пациента на повторные визиты в соответствии с планом исследования.

Исследуемую группу составили 611 пациентов (64,5% женщин и 35,5% мужчин, средний возраст 58,3±11,0 лет) с ОА КС и ТБС, ГОА и НБС (табл. 1). Преобладали лица с ОА КС среднего и пожилого возраста с длительностью болезни (медиана) 5 лет. Большинство пациентов имели коморбидную патологию, наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ; 48,4%), диспепсия (22,3%) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (10,8%). Помимо НПВП, около трети пациентов принимали SYSADOA (главным образом препараты хондроитина и глюкозамина), миорелаксанты (корот-

кими курсами, преимущественно толперизон) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Состояние пациентов оценивали через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии. Определяли динамику следующих показателей: интенсивность боли при движении и общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) по ВАШ 10 см; интенсивность боли при движении, в покое и ночью по шкале вербальных оценок (ШВО) Ликерта (0–4, где 0 — нет боли, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — очень сильная боль); наличие синовита, энтезита (область большого trohanтера, коленного сустава, «гусиной лапки») и мышечного напряжения (паравerteбральные мышцы, мышцы бедра и голени); число пациентов с хорошим ответом на терапию (уменьшение уровня боли ≥50% по сравнению с исходным). Также изучали оценку пациентами результата терапии по ШВО Ликерта (1–5, где 1 — отсутствие эффекта или ухудшение, 2 — слабый, 3 — умеренный, 4 — хороший, 5 — превосходный эффект). При каждом визите фиксировали появление любых НР с целью определения безопасности терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS17.0. Количественные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (М±σ), при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), качественные данные — в виде процентного отношения. При сравнении показателей в динамике были использованы однофакторный дисперсионный анализ (One Way ANOVA) и метод множественных сравнений Шеффе. При попарном сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок, при сравнении качественных параметров — критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование АЭЛИТА было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. На фоне терапии у большинства пациентов существенно улучшилось состояние: через 2 нед после начала приема ацеклофенака (Аэртал®) средняя интенсивность боли уменьшилась на 26,15±16,93%, к окончанию наблюдения (12 мес) — на 81,5±26,15% (по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,05$, $p < 0,001$; рис. 1).

Количество пациентов с хорошим ответом на терапию (уменьшение боли ≥50%) составило 12,0% после 2 нед приема ацеклофенака и существенно возросло при дальнейшем наблюдении, достигнув максимума к 9 мес — 88,5% (рис. 2).

Отмечалась также существенная положительная динамика ООСЗ. Если исходно этот показатель составлял 5,3±1,4 см

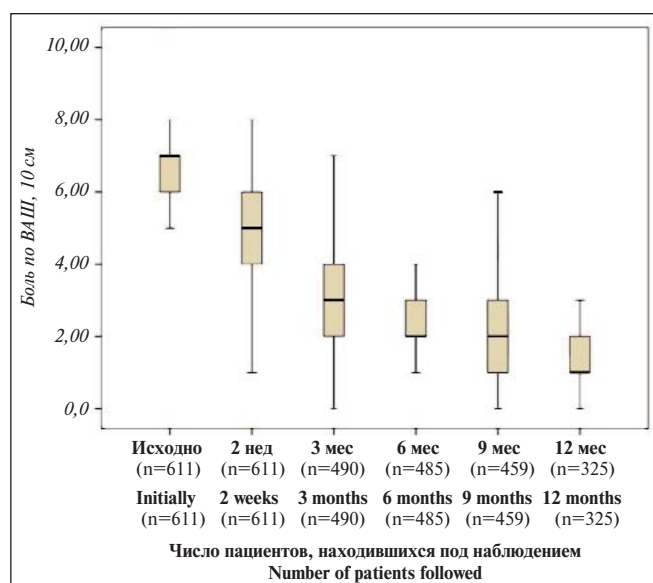


Рис. 1. Динамика боли при движении
Fig. 1. Dynamics of pain during movement

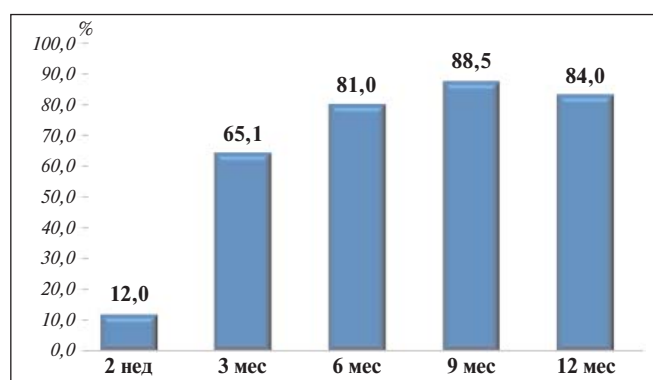


Рис. 2. Число пациентов с уменьшением боли ≥50% по сравнению с исходным уровнем
Fig. 2. Number of patients with pain relief ≥50% compared to baseline

по ВАШ, то через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес — $4,8 \pm 1,4$; $4,6 \pm 2,0$; $4,2 \pm 1,9$; $4,0 \pm 1,7$ и $3,8 \pm 1,1$ см соответственно (значимые различия с исходным уровнем для всех точек — $p < 0,05$).

Выраженность боли при движении, в покое и ночью (по шкале Ликерта) также значительно уменьшилась: через 12 мес пациенты, продолжавшие принимать ацеклофенак, не предъявляли жалоб на умеренную или интенсивную боль (рис. 3).

Наблюдалось существенное уменьшение количества больных с выраженными симптомами поражения скелетно-мышечной системы — синовитом КС, энтезитом и мышечным напряжением (табл. 2).

Большинство пациентов высоко оценили результаты терапии. Так, через 2 нед на хороший или превосходный результат указали 63,3% участников исследования, через 6 мес — 90,8%, а через 12 мес — уже 95,6%. Любопытно, что хорошая оценка терапии через 2 нед соответствовала уменьшению боли на 37,7%, а через 6 мес — на 55,4% по сравнению с исходным уровнем.

НР были зарегистрированы примерно у 30% участников исследования. В основном наблюдались диспепсия слабой или умеренной выраженности (у 11,1–23,3%) и дестабилизация АГ (у 7,1–10,9%; табл. 3). При диспепсии назначали ИПП и антацидные препараты, для коррекции АГ — антигипертензивную терапию. Серьезных НР не отмечено.

Обсуждение. Согласно полученным данным, применение НПВП позволяет успешно контролировать основные симптомы ОА. Использование ацеклофенака (Аэртал®) обеспечило значительное уменьшение выраженности боли (которая отмечалась на момент включения в исследование) и поддержание ее интенсивности на приемлемом для пациентов уровне в течение всего периода наблюдения. Подавляющее большинство участников исследования считали эффект терапии приемлемым и оценили его как хороший или превосходный.

В настоящей работе были использованы наиболее доступные инструменты оценки состояния пациентов — выраженность боли и ООСЗ (по ВАШ). Однако доступность и простота не снижают их значения для определения эффекта терапии. По мнению ведущих экспертов, именно оценка основных симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство больных, в рамках PRO (Patient Reported Outcomes — исходы, оцениваемые самим пациентом) является сегодня принципиальным подходом при изучении результатов лечения ревматических заболеваний. Так, в 2019 г. международной группой экспертов было предложено рассматривать в качестве основных целей терапии ОА достижение PASS (Patient Acceptable Symptom State — состояние симптомов, приемлемое для пациента) и уменьшение боли по ВАШ [12].

Полученные нами данные соответствуют результатам масштабных международных исследований, в которых оценивался длительный эффект НПВП при ОА. Так, возможность успешного контроля боли при ОА на фоне длительного регулярного приема терапевтических доз НПВП была продемонстрирована в работах J. Reginster и соавт. [13] (997 пациентов с ОА, период наблюдения — 2,5 года), C.G. Langdon и соавт. [14] (2256 пациентов с ОА, 1 год) и M. Schattenkirchner [15] (642 пациента с ОА, 1 год).

Оценивая полученные в настоящей работе результаты, следует учитывать ее открытый наблюдательный характер. Исследования, выполненные по такому протоколу, обычно показывают более высокий эффект изучаемого препарата по сравнению с РКИ, в которых проводится сравнение с плацебо или другим лекарством. Вероятно, это отличие связано с особенностями формирования исследуемых групп. В наблюдательные исследования отбирают пациентов, которые согласны использовать конкретный препарат, т. е. изначально считают его приемлемым и ожидают от него хорошего эффекта.

Важно также отметить большое число пациентов в нашем исследовании, прервавших лечение: 47,8% к 12-му месяцу. В подавляющем большинстве случаев нам неизвестны причины отказа пациентов от лечения, возможно, они связаны с его недостаточной эффективностью. Тогда хороший результат терапии более чем у 90% пациентов через 12 мес отчасти можно объяснить тем, что прием изучаемого препарата продолжали только те участники, у которых он был высокоэффективен в течение всего наблюдения. Но если даже рассматривать пессимистичный сценарий (согласно кото-

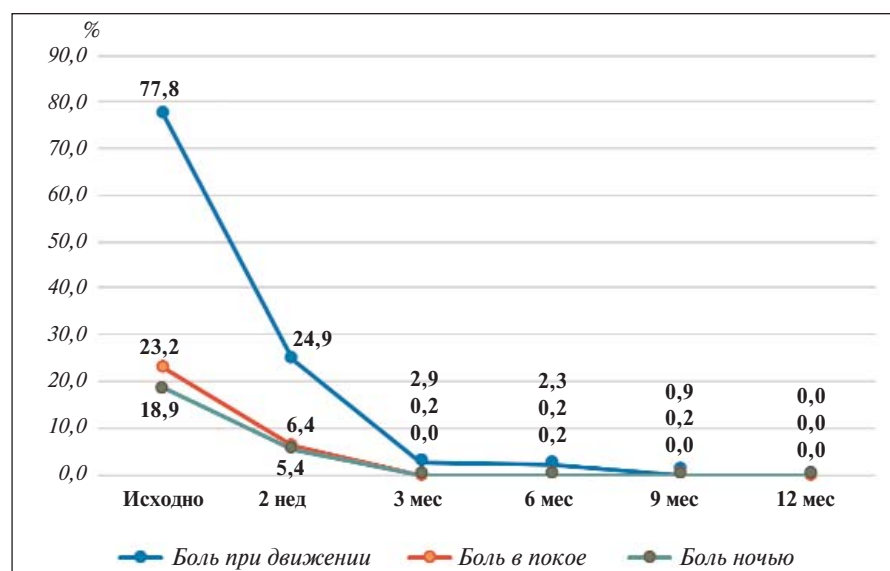


Рис. 3. Динамика выраженности боли при движении, в покое и ночью (количество больных с умеренной/выраженной болью)

Fig. 3. Dynamics of the severity of pain during movement, at rest and at night (the number of patients with moderate/severe pain)

Таблица 2. Динамика скелетно-мышечных симптомов в процессе лечения, %
Table 2. Dynamics of musculoskeletal symptoms during treatment, %

Симптом	Исходно	2 нед	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Синовит КС*	43,1	22,3	6,0	7,4	5,2	1,5
Энтезит	45,7	32,4	19,5	15,7	11,8	8,3
Напряжение мышц	62,3	33,3	20,7	17,1	10,7	6,5

*Показатель рассчитан от числа больных с ОА КС и ГОА.

Таблица 3. Характер и частота НР, %
Table 3. Characteristics and frequency of ARs, %

Показатель	2 нед	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Диспепсия:					
слабая	17,1	19,1	19,4	14,8	9,9
умеренная	4,9	0,4	1,0	0,4	1,2
выраженная	1,3	0	0,2	0,2	0
АГ	8,8	10,9	8,7	7,4	7,1
Отеки	3,8	0,6	0	0,4	0,6

рому все выпавшие из-под наблюдения пациенты не ответили на терапию), суммарный результат использования ацеклофенака остается хорошим – процент пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем на 12-м месяце наблюдения составит 44,7.

По числу не закончивших лечение пациентов настоящая работа не отличается от международных исследований. Например, в известном проекте MEDAL (длительное сравнение эторикоксиба и диклофенака) из 34 701 пациента, включенного в исследование, через 12 мес под наблюдением оставались 21 395 (61,7%) [16], в проекте CLASS (длительное сравнение целекоксиба, ибупрофена и диклофенака) из 8059 пациентов через 6 мес его продолжали 4573 (56,7%) [17].

Важная роль субъективной оценки результатов терапии подтверждается тем, что на разных этапах исследования пациенты оценивали как хороший результат разную динамику боли. Так, в дебюте терапии (через 2 нед) хорошую оценку получило уменьшение боли в среднем на 37,7%, а через 6 мес – на 55,4% по сравнению с исходным уровнем.

В нашем исследовании продемонстрирован благоприятный профиль безопасности ацеклофенака: не выявлено серьезных, угрожающих жизни осложнений, требующих госпитализации. Зарегистрированные НР (наиболее часто – диспепсия и АГ) были слабо или умеренно выраженными. При этом следует учесть исходно высокую частоту коморбидной патологии (диспепсия – у 23,5%, АГ – у 48,4% пациентов).

Успешные результаты настоящего исследования – хороший контроль боли и низкая частота НР при длительном использовании Аэртала®, – соответствуют данным зарубежных исследований. В частности, P.V. Patel и T.K. Patel [18] представили метаанализ 9 РКИ (n=1976), в которых сравнивались эффективность и безопасность ацеклофенака и диклофенака, напроксена, пироксикама и парацетамола. Ацеклофенак при сопоставлении с препаратами контроля продемонстрировал более выраженное уменьшение боли (среднее отличие на 7,5 мм по ВАШ 100 мм) и значимо большее позитивное влияние на функциональные нарушения (среднее отличие на 6,7 мм по ВАШ 100 мм). При этом число НР со стороны ЖКТ было значимо меньшим в группах ацеклофенака: относительный риск (ОР) – 0,69 (95% доверительный интервал, ДИ 0,57–0,83).

Эффективность и безопасность ацеклофенака подтверждены в работе M. Dooley и соавт. [19], выполнивших метаанализ 13 РКИ, в которых ацеклофенак сравнивали с другими НПВП (n=3574), а также анализ частоты НР на фоне применения 10 разных препаратов данной группы (n=142 776). Так, суммарная частота НР при использовании ацеклофенака не превышала 5%, причем в подавляющем большинстве случаев речь шла об умеренно выраженной диспепсии. Суммарно риск развития НР при использовании ацеклофенака был на 38% ниже, чем на фоне приема других НПВП.

Весьма показательны данные метаанализа серии масштабных популяционных исследований, в которых изучалась частота желудочно-кишечных кровотечений при использовании различных НПВП. У ацеклофенака отмечался

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

самый низкий среди всех препаратов этой группы риск развития данного осложнения: ОР — 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15) [20]. Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании ацеклофенака и других НПВП оценивалась в популяционных исследованиях четырех стран Европы (Великобритании, Германии, Италии и Нидерландов). Анализ включал 8,5 млн пациентов, получавших НПВП, у 79 553 из которых развился инфаркт миокарда. Согласно представленным данным, риск развития инфаркта миокарда при использовании ацеклофенака был минимальным: ОР — 1,04 (95% ДИ 0,9–1,19) [21].

В нашей стране ацеклофенак зарегистрирован в 1996 г. Недавно был опубликован методический обзор 14 российских исследований этого препарата, выполненных с 2005 г. (n=4096). Результаты этих работ подтверждают хороший анальгетический потенциал ацеклофенака — уменьшение боли в среднем на 52,9±15,9%. Переносимость препарата также оказалась вполне благоприятной: число НР составляло в среднем лишь 3%. В контролируемых исследованиях, в которых

ацеклофенак сопоставляли с диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом и парацетамолом, суммарное количество НР при его использовании равнялось в среднем 8,8%, в то время как при терапии препаратами сравнения — 20,2% [22].

Заключение. Таким образом, полученные данные подтверждают, что НПВП являются основным инструментом лечения хронической боли при ОА, особенно когда применение немедикаментозных методов и SYSADOA не приводит к существенному улучшению. Важным представляется назначение НПВП пациентам с фенотипом ОА, характеризующимся выраженной хронической болью. Длительное применение НПВП у таких больных позволяет успешно контролировать интенсивность боли, поддерживая ее на приемлемом уровне. Конечно, при этом следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска лекарственных осложнений, основывая выбор НПВП на соображениях безопасности. У больных ОА ацеклофенак (Аэртал®) представляется препаратом выбора с подтвержденной эффективностью и низким уровнем НР.

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; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
2. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(3):48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(3):48–52. (In Russ.)]
3. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):7–17. Epub 2019 Oct 14.
4. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):24–30. Epub 2019 Oct 14.
5. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May; 22(5):622–30. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009. Epub 2014 Mar 21.
6. Previtali D, Andriolo L, Di Laura Frattura G, et al. Pain Trajectories in Knee Osteoarthritis—A Systematic Review and Best Evidence Synthesis on Pain Predictors. *J Clin Med*. 2020 Sep 1;9(9):2828. doi: 10.3390/jcm9092828.
7. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSÍ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220–33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
9. Cadet C, Maheu E; The French AGRHUM Group (Association Geriatric and RHeUMatology). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jun 18;13:1759720X211022149. doi: 10.1177/1759720X211022149. eCollection 2021.
10. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Совет экспертов, 16 января 2019 г., Москва. Научно-практическая ревматология. 2019;55(Прил. 2):1–16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. Expert Council, January 16, 2019, Moscow. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;55(Suppl. 2):1–16 (In Russ.)]
11. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347–57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347.
12. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
13. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945–51. doi: 10.1136/ard.2006.059162. Epub 2006 Dec 1.
14. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res*. Nov-Dec 1990;18(6):489–96. doi: 10.1177/030006059001800607.
15. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1991; 91:27–36. doi: 10.3109/03009749109096948.
16. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771–81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247–55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
18. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J*

- Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
19. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
20. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
21. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
22. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaiya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.09.2021/27.10.2021/30.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (AAAA-A19-119021190146-9).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190146-9 «Pain control in rheumatic diseases: conservative therapy and surgical methods».

This article has been supported by Gedeon Richter Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>
Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>
Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Применение гуселькумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики

Некрасова Н.В.¹, Боровиков Ю.Е.¹, Задоркина Т.Г.¹, Некрасова П.В.²

¹ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград;

²Центр экстренной медицинской помощи им. Т. Марчиняка, Вроцлав, Польша

¹Россия, 236006, Калининград, ул. Барнаульская, 6; ²Республика Польша, 54-049, Вроцлав, ул. генерала Августа Эмиля Фильдорфа, 2

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, развивающееся у больных псориазом. Гуселькумаб — генно-инженерный биологический препарат, ингибитор интерлейкина 23, показавший эффективность в терапии бляшечного псориаза и ПсА.

Цель исследования — оценка эффективности лечения гуселькумабом больных ПсА.

Пациенты и методы. В исследование включено 16 пациентов с ПсА. Все пациенты получали гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно на неделях 0, 4, 12, 20. Оценка активности заболевания и эффективности лечения осуществлялась на неделях 0, 12 и 24 с применением индексов активности DAS28, ASDAS, BASDAI, DAPSA, индекса распространенности и тяжести псориаза — PASI.

Результаты и обсуждение. В ходе лечения у больных ПсА наблюдались выраженная положительная динамика индексов активности заболевания и улучшение состояния кожи. Если до начала лечения гуселькумабом среднее значение индекса DAS28 составляло $4,26 \pm 0,64$, DAPSA — $37,94 \pm 9,45$, ASDAS — $2,7 \pm 0,65$ и BASDAI — $5,49 \pm 1,39$, то через 12 нед произошло снижение этих показателей до $3,03 \pm 0,49$; $17,06 \pm 4,58$; $1,64 \pm 0,33$ и $3,48 \pm 0,66$ соответственно, а через 24 нед (после 4-й инъекции) — уже до $2,32 \pm 0,18$; $11,31 \pm 2,18$; $1,22 \pm 0,27$ и $2,62 \pm 0,78$ соответственно ($p < 0,05$ для всех случаев). До начала лечения среднее значение индекса PASI достигало $30,99 \pm 15,43$, через 12 нед — $4,55 \pm 4,82$ и через 24 нед — $1,05 \pm 1,46$ ($p < 0,05$). На фоне лечения отмечено значительное улучшение основных проявлений заболевания: регресс периферического артрита, спондилита и кожных высыпаний.

На протяжении 24 нед исследования переносимость терапии была хорошей, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Данные, полученные в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности гуселькумаба при лечении ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; биологическая терапия; гуселькумаб.

Контакты: Наталья Васильевна Некрасова; nekrasova.koenig@yandex.ru

Для ссылки: Некрасова НВ, Боровиков ЮЕ, Задоркина ТГ, Некрасова ПВ. Применение гуселькумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. Современная ревматология. 2021;15(6):91–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-91-94

The use of guselkumab in psoriatic arthritis: evidence from real clinical practice

Nekrasova N.V.¹, Borovikov Yu.E.¹, Zadorkina T.G.¹, Nekrasova P.V.²

¹Kaliningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, Kaliningrad;

²T.Marciniak Hospital Emergency Medicine Center, Wroclaw

¹6, Barnaulskaya street, Kaliningrad 236006, Russia; ²2, General August Emil Fieldorfa street, Wroclaw 54-049, Poland

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses from the group of spondyloarthritis that develops in patients with psoriasis. Guselkumab is a biologic disease-modifying antirheumatic drug, an inhibitor of interleukin 23, which has been shown to be effective in the treatment of plaque psoriasis and PsA.

Objective: to evaluate the effectiveness of guselkumab treatment in PsA patients.

Patients and methods. The study included 16 patients with PsA. All patients received 100 mg of guselkumab subcutaneously at weeks 0, 4, 12, 20. Disease activity and treatment efficacy were assessed at weeks 0, 12 and 24 using the DAS28, ASDAS, BASDAI, DAPSA activity indices, the index of the extent and severity of psoriasis PASI.

Results and discussion. During treatment, patients with PsA showed a pronounced positive dynamics of the indices of disease activity and an improvement in the skin condition. Before the treatment with guselkumab, the mean value of the DAS28 index was 4.26 ± 0.64 , DAPSA — 37.94 ± 9.45 , ASDAS — 2.7 ± 0.65 , and BASDAI — 5.49 ± 1.39 , after 12 weeks of treatment these indicators decreased to 3.03 ± 0.49 ; 17.06 ± 4.58 ; 1.64 ± 0.33 and 3.48 ± 0.66 , respectively, and after 24 weeks (after the 4th injection) — to 2.32 ± 0.18 ; 11.31 ± 2.18 ; 1.22 ± 0.27 and 2.62 ± 0.78 , respectively ($p < 0.05$ for all cases). Before treatment, the average PASI index reached 30.99 ± 15.43 , after 12 weeks — 4.55 ± 4.82 , and after 24 weeks — 1.05 ± 1.46 ($p < 0.05$). During treatment, a significant improvement in the main manifestations of the disease was noted: regression of peripheral arthritis, spondylitis, and skin rashes.

The treatment was well tolerated during the 24 weeks of the study, and no serious adverse events were reported.

Conclusion. The data from real clinical practice indicate that guselkumab is highly effective and safe in the treatment of PsA.

Key words: psoriatic arthritis; biological therapy; guselkumab.

Contact: Nataliya Vasilievna Nekrasova; nekrasova.koenig@yandex.ru

For reference: Nekrasova NV, Borovikov YuE, Zadorkina TG, Nekrasova PV. The use of guselkumab in psoriatic arthritis: evidence from real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):91–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-91-94

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), преимущественно поражающее суставы и энтезисы и развивающееся у больных псориазом. В соответствии с классификационными критериями, предложенными ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society), ПсА относится к периферическим СпА, облигатными признаками которых являются артрит, энтезит и дактилит. Помимо этого, могут вовлекаться позвоночник (спондилит) и крестцово-подвздошные суставы (сакроилиит). Для ПсА характерно неуклонно прогрессирующее течение, которое в совокупности с поражением кожи оказывает негативное влияние на все аспекты качества жизни [1].

ПсА выявляется у каждого 5-го пациента, страдающего псориазом [2]. В связи с тем, что у 40% больных ПсА развивается эрозивный артрит, своевременное назначение терапии на его ранних стадиях имеет принципиальное значение для улучшения прогноза заболевания [3].

Длительное время основой лечения ПсА являлись синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), эффективность которых в отношении достижения полной ремиссии заболевания в большинстве случаев была недостаточной. Проведенная нами оценка эффективности применения сБПВП у 73 пациентов с ПсА показала, что через $6,3 \pm 2,1$ года на фоне такой терапии только в 17% случаев была достигнута ремиссия по индексу DAS28 (Disease Activity Score), тогда как высыпания на коже сохранялись у 88% больных. Из них 58 (79%) пациентов получали метотрексат (МТ) в средней дозе $17,4 \pm 6,2$ мг/нед, 7 (10%) — сульфасалазин (СС) 2,0 г/сут, еще 7 (10%) — лефлуномид 20 мг/сут и 1 больной находился на комбинированной терапии МТ 10 мг/нед и СС 3,0 г/сут. В связи с этим внедрение более эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) представляется новым важным этапом в терапии ПсА.

Гуселькумаб — человеческое моноклональное антитело, которое избирательно связывается с интерлейкином (ИЛ) 23 и ингибирует его взаимодействие со специфическими рецепторами. Препарат подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов. Показаниями для его назначения у взрослых являются бляшечный псориаз средней и тяжелой степени и активный ПсА, при котором он может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с сБПВП (в частности, с МТ). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, проведенном в 118 центрах 13 стран Азии, Европы и Северной Америки (DISCOVER-2) и основанном на наблюдении за 741 пациентом с активным ПсА на протяжении 24 нед лечения гуселькумабом, продемонстрированы его эффективность и приемлемый профиль безопасности у больных, ранее не получавших ГИБП [4]. В группе активного лечения у существенно большего числа пациентов отмечены улучшение симптомов ПсА, разрешение проявлений энтезита и/или дактилита, чем группе плацебо.

Результаты обсервационного исследования с участием 23 пациентов с ранним ПсА, проведенного в дерматологических и ревматологических клиниках двух итальянских медицинских центров, также показали эффективность и безопасность гуселькумаба у больных с аксиальными и периферическими симптомами данного заболевания [5].

Препарат гуселькумаб (Тремфея) был зарегистрирован в Российской Федерации в августе 2019 г. для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная терапия. В апреле 2021 г. Минздрав России одобрил применение препарата у взрослых с ПсА.

Цель исследования — оценить эффективность гуселькумаба при ПсА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование было включено 16 больных с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) [6], наблюдавшихся в ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», который оказывает специализированную амбулаторную и стационарную помощь по дерматовенерологии и ревматологии. Большинство пациентов (62,5%) составляли мужчины, средний возраст — $42,5 \pm 10,25$ года, средняя продолжительность ПсА — $7,8 \pm 5,6$ года. У всех больных кожная симптоматика предшествовала развитию ПсА, который возник в среднем через $3,4 \pm 1,2$ года после появления псориаза кожи. Клинические проявления ПсА характеризовались наличием полиартрита, энтезита, дактилита и спондилита. У всех лиц, включенных в исследование, выявлялась псориатическая ониходистрофия (симптом «наперстка», «масляного пятна», онихолизис, подногтевой гиперкератоз и др.).

До начала лечения гуселькумабом 12 (75%) больных в течение 1–6 лет получали МТ в дозе от 15 до 20 мг/нед с недостаточным эффектом, 4 (25%) — ГИБП: устекинумаб в течение 5 лет и наталиумаб в течение 4 мес, еще 2 больным в разное время проводилась терапия ингибитором фосфолиэстеразы 4 апремиластом. Все ГИБП были отменены по причине неэффективности или ускользания эффекта.

Исследование проводилось в течение 6 мес: с сентября 2020 г. по март 2021 г. Всем пациентам назначали гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно на неделях 0, 4, 12, 20. Для определения эффективности терапии исходно, через 12 и 24 нед лечения оценивались следующие показатели: индекс DAS28 [7], ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню CPB) [8, 9], BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [10], DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis) [11], а также уровень CPB и СОЭ. Для оценки тяжести псориаза применялся индекс распространенности и тяжести псориаза — PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [12].

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и методов описательной статистики. Для определения статистиче-

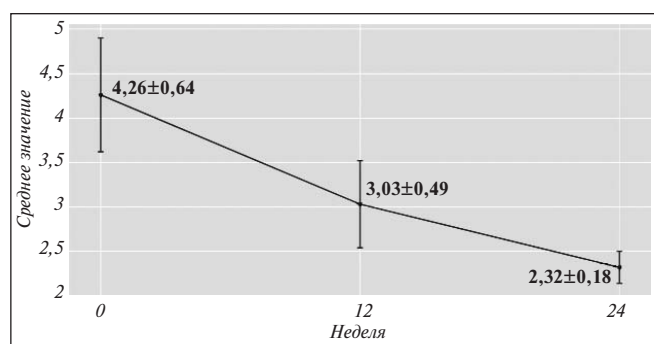


Рис. 1. Динамика индекса DAS28 через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 1. Dynamics of the DAS28 index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

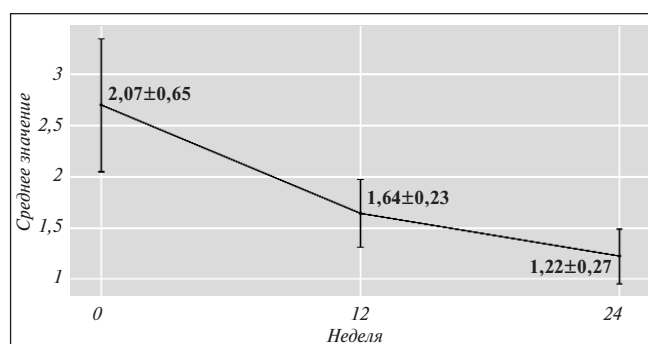


Рис. 2. Динамика индекса ASDAS-CRP через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 2. Dynamics of the ASDAS-CRP index 12 and 24 weeks after the start of guselkumab therapy

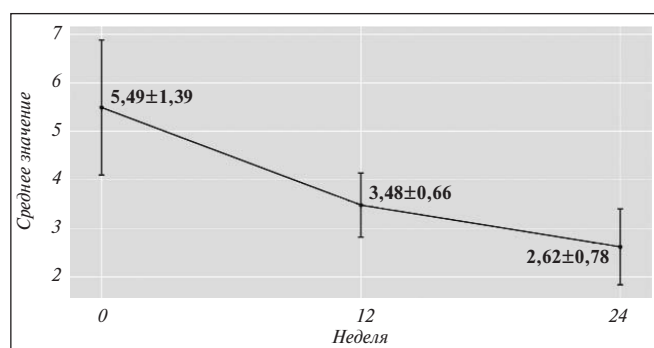


Рис. 3. Динамика индекса BASDAI через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 3. Dynamics of the BASDAI index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

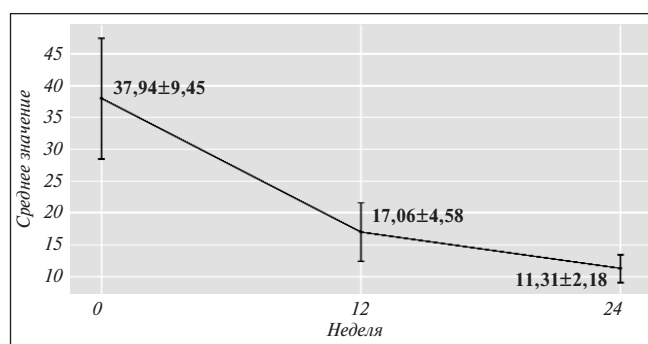


Рис. 4. Динамика индекса DAPSA через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 4. Dynamics of the DAPSA index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

ской значимости использовались t-критерий для парных сравнений и критерий Уилкоксона для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным обследования у всех пациентов выявлялась гиперхолестеринемия, у 10 (62,5%) — повышение уровня глюкозы крови. Четверть больных страдала сахарным диабетом 2-го типа, у 13 (81,3%) наблюдалось увеличение индекса массы тела (от 26,6 до 41,4 кг/м²). У 7 из 13 пациентов диагностировано ожирение: у 6 — 1-й степени и у 1 — 3-й степени, остальные больные имели избыточную массу тела.

Динамика индексов DAS28, DAPSA, ASDAS-CRP, BASDAI через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом представлена на рис. 1–4. До начала лечения среднее значение индекса DAS28 составляло $4,26 \pm 0,64$, DAPSA — $37,94 \pm 9,45$, ASDAS-CRP — $2,7 \pm 0,65$ и BASDAI — $5,49 \pm 1,39$. Через 12 и 24 нед: $3,03 \pm 0,49$ и $2,32 \pm 0,18$; $17,06 \pm 4,58$ и $11,31 \pm 2,18$; $1,64 \pm 0,23$ и $1,22 \pm 0,27$; $3,48 \pm 0,66$ и $2,62 \pm 0,78$ соответственно ($p < 0,05$ для всех случаев).

Исходно у 3 (18,8%) пациентов отмечалась высокая активность ПсА по индексу DAS28, у 13 (81,2%) — умеренная. Через 12 нед терапии в 62,5% случаев была достигнута низкая активность заболевания, в 37,5% — умеренная. Через 24 нед количество больных с низкой активностью составило 75%, у четверти наступила ремиссия.

Все пациенты на момент включения в исследование имели высокую активность по DAPSA, которая через 12 нед терапии сохранялась у большинства (81,2%) из них. Через 24 нед у всех больных определена низкая активность заболевания по данному индексу.

Исходно очень высокая активность по ASDAS-CRP выявлена у 12,5% пациентов, высокая — у 62,5% и низкая — у 25%. Через 12 нед лечения гуселькумабом количество пациентов, достигших неактивного состояния, по ASDAS-CRP, составило 25% и низкой активности — 68,8%, у 1 больного сохранялась высокая активность. Через 24 нед большинство (81,3%) пациентов достигли низкой активности по ASDAS-CRP.

На момент начала лечения гуселькумабом у 13 (81,2%) больных выявлялась высокая активность по индексу BASDAI. Через 12 нед у всех пациентов индекс BASDAI был < 4 , что соответствовало низкой активности. На протяжении следующих 12 нед сохранялась положительная динамика.

До начала лечения среднее значение индекса PASI составило $30,99 \pm 15,43$, через 12 и 24 нед — $4,55 \pm 4,82$ и $1,05 \pm 1,46$ соответственно ($p < 0,05$; рис. 5). У 2 пациентов, ранее получавших устекинумаб и апремиласт, через 12 нед отмечено полное очищение кожи от псориаза (ответ по PASI достиг 100%).

Серьезных нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии гуселькумабом не зарегистрировано. Местных реакций в области инъекций не отмечено. Не было случаев обостре-

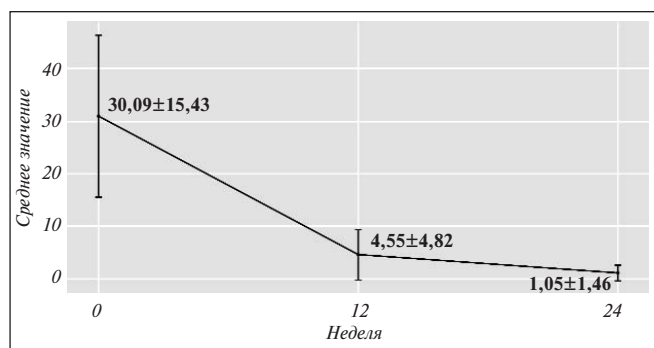


Рис. 5. Динамика индекса PASI через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 5. Dynamics of the PASI index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

ния сопутствующих заболеваний. В ходе наблюдения 6 пациентов перенесли новую коронавирусную инфекцию — COVID-19. Из них у 4 она протекала в легкой форме, у 2 была диагностирована пневмония средней степени тяжести без дыхательной недостаточности. Лечение было возобновлено после получения отрицательных ПЦР-тестов. обостре-

рения кожного или суставного процесса на фоне отмены лечения гуселькумабом не выявлено.

Таким образом, терапия гуселькумабом привела к значительному снижению индексов активности ПсА, отражающих как активность периферического артрита, так и спондилита.

Обсуждение. Полученные результаты в целом сопоставимы с ранее опубликованными данными об эффективности гуселькумаба у больных ПсА [13]. На фоне лечения наблюдалось значительное улучшение основных проявлений заболевания: регресс периферического артрита, спондилита и кожных высыпаний.

Проведенное исследование показало высокую эффективность гуселькумаба при ПсА, в том числе у больных, имевших опыт применения других ГИБП и таргетных сБПВП. На протяжении 6 мес наблюдения переносимость терапии была хорошей, серьезных НЯ не зарегистрировано. Представляются актуальными данные об отсутствии тяжелого течения COVID-19 у больных, применявших данный препарат.

Заключение. Результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности гуселькумаба при лечении ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориаз: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):650-9. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):650-9. (In Russ.)].
2. Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-70. doi: 10.1056/NEJMr1505557.
3. Hoekstra A, Naher H, Lorenz HM. Psoriatic arthritis: a review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 May;8(5):332-9. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07334.x. Epub 2009 Dec 11.
4. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb A, 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):1126-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
5. Megna M, Fabbrocini G, Cinelli E, et al. Guselkumab in moderate to severe psoriasis in routine clinical care; an Italian 44-week real-life experience. *J Dermatolog Treat*. 2020 Aug 4;1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1800577. Online ahead of print.
6. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
7. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):24-35. doi: 10.1002/art.11417.
8. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
9. Machado PM, Landewe R, van der Heijde D. Assessment of SpondyloArthritis international S. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1539-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184. Epub 2018 Feb 16.
10. Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
11. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
12. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44. doi: 10.1159/000250839.
13. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):173-92. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.10.2021/27.11.2021/30.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Янссен». 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 Janssen. 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.

Некрасова Н.В. ORCID 0000-0002-2700-1690
Боровиков Ю.Е. ORCID 0000-0003-4712-5225
Задоркина Т.Г. ORCID 0000-0002-2905-2635
Некрасова П.В. ORCID 0000-0002-8795-6894

Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение

Салугина С.О., Федоров Е.С.

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

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой гетерогенную группу редких генетически обусловленных состояний, основными проявлениями которых являются эпизоды лихорадки в сочетании с другими признаками системного воспаления: кожными высыпаниями, мышечно-скелетными и неврологическими нарушениями, поражением органов зрения, слуха и др., а также острофазовыми маркерами и отсутствием аутоантител. Применение биологической терапии, особенно ингибиторов интерлейкина 1 (иИЛ1), при наиболее распространенных моногенных АВЗ — мАВЗ (FMF, TRAPS, HIDS/MKD, CAPS) показало ее высокую эффективность и привело к значительному прогрессу в купировании таких пациентов. В настоящее время иИЛ1 являются препаратами первой линии терапии мАВЗ, прежде всего CAPS. В случае их неэффективности или непереносимости в определенных ситуациях также могут использоваться другие генно-инженерные биологические препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли α и иИЛ6, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В статье описана пациентка с мАВЗ, у которой диагноз был установлен с опозданием более чем на 40 лет, назначение таргетной терапии даже на поздних сроках болезни привело к значительному улучшению многих симптомов и качества жизни.

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

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС. Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение. 2021;15(6):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100

Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation

Salugina S.O., Fedorov E.S.

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

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a heterogeneous group of rare genetically determined conditions, the main manifestations of which are episodes of fever in combination with other signs of systemic inflammation: skin rashes, musculoskeletal and neurological disorders, damage to the organs of vision, hearing, etc., as well as acute phase markers and the absence of autoantibodies. The use of biological therapy, especially inhibitors of interleukin 1 (iIL1), in most common monogenic AIDs (mAID) — FMF, TRAPS, HIDS/MKD, CAPS — has shown its high efficiency and led to significant progress in the treatment of these patients. Currently, iIL1 are the first-line drugs for mAIDs therapy, primarily CAPS. In the case of their ineffectiveness or intolerance in certain situations, other biologic disease-modifying antirheumatic drugs can also be used — inhibitors of tumor necrosis factor α and iIL6, but this issue needs further investigation.

The article describes a patient with mAID, in whom the diagnosis was made more than 40 years after the onset; administration of targeted therapy even in the late stages of the disease led to a significant improvement in many symptoms and quality of life.

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

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of major monogenic autoinflammatory diseases: literature review and clinical observation. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — гетерогенная группа редких генетически обусловленных состояний, основными признаками которых являются эпизоды лихорадки в сочетании с другими проявлениями системного воспаления: кожными высыпаниями, мышечно-скелетными и неврологическими нарушениями, поражением органов зре-

ния и слуха и другими клиническими симптомами, нередко имитирующими ревматическую патологию. Облигатные признаки данных состояний — наличие маркеров острофазового воспалительного ответа (повышение СОЭ, уровня СРБ, сывороточного белка амилоида А и др.), отсутствие аутоиммунных, инфекционных и других провоцирующих фа-

кторов, а также аутоантител и специфических аутореактивных клеток, по крайней мере в дебюте заболевания [1–5]. Среди АВЗ выделяют болезни как наследственной моногенной природы (мАВЗ), так и с полигенным характером наследования предрасположенности.

Впервые об АВЗ стало известно около 20 лет назад. Сегодня предметом тщательного изучения, разработки рекомендаций по диагностике, ведению, таргетной терапии являются четыре основных мАВЗ, или моногенные периодические лихорадки: семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), или периодическая болезнь; периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли – ФНО (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS); гипер-IgD-синдром/дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) [2–11].

АВЗ – хроническое состояние, существенно ухудшающее качество жизни больного вследствие развития амилоидоза, органических нарушений, влияющих на физическую составляющую здоровья, фертильность и деторождение, семейную и профессиональную жизнь. К тому же само наличие редкого заболевания неизбежно связано с социальными и психологическими проблемами. Чрезвычайно сложным вопросом является физический и психологический переход пациента под наблюдение «взрослых» специалистов, которые не всегда в полном объеме владеют информацией об этих редких состояниях, поэтому больные с АВЗ длительно продолжают наблюдаться педиатрами.

Основными целями терапии мАВЗ являются контроль или подавление воспаления, предупреждение развития ос-

ложнений и органических повреждений, улучшение качества жизни больных, страдающих от хронического воспалительного процесса. До начала применения в ревматологии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ведение пациентов с мАВЗ представляло большие сложности. Использование различных симптоматических средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антигистаминных и антибактериальных средств, оказалось неэффективным. Назначение глюкокортикоидов (ГК) приводит к улучшению, однако полного ответа не отмечается, при их отмене или снижении дозы возникают рецидивы, а при длительном приеме – хорошо известные осложнения такой терапии. Единственным действительно значимым показанием для применения ГК является фебрильная миалгия при FMF. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А и др.) также не дают желаемого результата [12–16].

Учитывая патогенез основных мАВЗ и центральную роль в развитии процесса аутовоспаления ведущего провоспалительного цитокина – интерлейкина (ИЛ) 1 β , ингибиторы ИЛ1 (иИЛ1) стали одними из первых эффективных препаратов для лечения мАВЗ. Начиная с 2009 г. в нескольких многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых и пилотных исследованиях, в том числе в рутинной клинической практике, с высокой степенью доказательности были продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость иИЛ1 канакинумаба при CAPS [17–27]. В Российской Федерации этот препарат был зарегистрирован по показанию CAPS в 2013 г. (см. таблицу).

Хотя в мире давно и активно используется другой иИЛ1 – анакинра, – в нашей стране он зарегистрирован лишь в феврале 2021 г. для пациентов с CAPS в возрасте от 8 мес и старше с массой тела от 10 кг в дозе 1–2 мг/кг в сутки.

Применение иИЛ1 канакинумаба у пациентов с мАВЗ The use of iIL1 canakinumab in patients with mAIDs

Параметр	FDA	EMA	Российская Федерация
Показание	CAPS (FCAS, MWS)	CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)	CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)
Дата регистрации	17.06.2009	11.2009	05.03.2013
Возраст/масса тела	≥4 года/от 15 кг	≥2 года/от 7,5 кг	≥2 года/от 7,5 кг
Доза	2–3 мг/кг, до 150 мг (макс.)	2–8 мг/кг, до 600 мг (макс.)	2–8 мг/кг, до 300 мг (макс.)
Частота и путь введения	Каждые 8 нед, подкожно	Каждые 8 нед, подкожно	Каждые 8 нед, подкожно
Показание	HIDS/TRAPS/FMF	HIDS/TRAPS/FMF	HIDS/TRAPS/FMF
Дата регистрации	23.09.2016	02.03.2017	17.11.2016
Возраст/масса тела	Дети и взрослые	Дети и взрослые	Дети и взрослые
Доза	≤40 кг – 2 мг/кг >40 кг – 150 мг До 300 мг (макс.)	≤40 кг – 2 мг/кг >40 кг – 150 мг До 300 мг (макс.)	≤40 кг – 2 мг/кг >40 кг – 150 мг До 300 мг (макс.)
Частота и путь введения	Каждые 4 нед, подкожно	Каждые 4 нед, подкожно	Каждые 4 нед, подкожно

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; EMA (European Medicines Agency) – Европейское агентство лекарственных средств; FCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome) – семейный холодовой аутовоспалительный синдром; MWS (Muckle-Wells syndrome) – синдром Макла–Уэллса, аутовоспалительное заболевание, относящееся к группе криопирин-ассоциированных периодических синдромов; CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) – младенческое мультисистемное воспалительное заболевание.

В ряде открытых нерандомизированных проспективных исследований, опубликованных с 2006 г., показаны быстрое наступление эффекта и безопасность применения этого препарата у больных CAPS [16, 28–32]. Имеются сведения об использовании канакинумаба и анакинры не только при CAPS, но и при других МАВЗ. В 2013 г. были опубликованы данные о 30 пациентах с колхицин-резистентной FMF (крFMF), получавших анакинру, и 4 пациентах, леченных канакинумабом [16]. В 2015 г. число описанных случаев увеличилось до 64 и 40 соответственно. Во всех публикациях отмечен хороший клинический и лабораторный ответ. Полного ответа без рецидивов и приступов достигли 76,5% больных группы анакинры и 67,5% группы канакинумаба [16, 33–35]. Кроме того, было показано, что у пациентов с АА-амилоидозом при использовании обоих препаратов наблюдалось уменьшение протеинурии [16]. У пациентов с TRAPS отмечены высокая эффективность и ИЛ1 и его пресходство над этанерцептом (ЭТЦ), который они получали ранее. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CLUSTER оценивались эффективность и безопасность канакинумаба при основных МАВЗ — TRAPS, HIDS и крFMF. Его важным итогом стала регистрация канакинумаба при этих заболеваниях в мире и в ноябре 2016 г. в Российской Федерации (см. таблицу) [14–16].

Еще один иИЛ1 — рилонцепт — не зарегистрирован в России, однако в других странах он используется наряду с анакинрой при лечении МАВЗ [16, 36].

В систематическом обзоре, посвященном применению ГИБП при МАВЗ с 2000 по 2017 гг., проанализированы результаты 72 исследований, как многоцентровых РКИ, так и пилотных [37]. Более половины работ были опубликованы в последние 5 лет, 38 из них проведены в европейских странах и 9 — в США. В целом в исследования были включены и дети (минимальный возраст — 44 дня), и взрослые пациенты (максимальный возраст — 80 лет) [36–38]. Длительность наблюдательных исследований была различной: от 4 мес до 5 лет. Учитывался полный или частичный ответ на терапию. Канакинумаб и анакинра чаще назначались при CAPS и HIDS/MKD, в то время как ЭТЦ наряду с канакинумабом и анакинрой — при TRAPS [37, 39]. При применении ЭТЦ у пациентов с CAPS (CINCA/NOMID) получен плохой ответ [37], а об эффективности тоцилизумаба (ТЦЗ) у ряда таких больных имеются противоречивые сведения [16, 37]. При HIDS/MKD предпочтение отдавалось короткодействующим иИЛ1 (анакинра), хотя, по данным РКИ, канакинумаб также был высокоэффективным [14, 37, 40]. J. Kuemmerle-Deschner и соавт. [37] при 5-летнем наблюдении зарегистрировали полный ответ на канакинумаб у всех больных. При оценке безопасности лечения в проведенных исследованиях показана хорошая переносимость канакинумаба, в то же время у части пациентов развивались местные кожные реакции на введение анакинры и ЭТЦ.

Ряд исследований был посвящен переключению между иИЛ1, в основном при CAPS (11 случаев) и HIDS/MKD (3), с анакинры на канакинумаб (9) и наоборот (3) [37, 41, 42]. Наиболее распространенными причинами смены анакинры на канакинумаб являлись недостаточная эффективность, сложности проведения частых, ежедневных инъекций, кожные реакции в месте введения, а также личные предпочтения пациентов. Причинами обратного переключения (с ка-

накинумаба на анакинру) чаще всего были неадекватный ответ на лечение, развитие нежелательных явлений, а также беременность, при которой предпочтителен прием анакинры как короткодействующего препарата [37, 43]. Сведений, касающихся использования ТЦЗ, инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) при МАВЗ, в литературе недостаточно, поскольку при данных состояниях эти препараты широко не применяются и официально не зарегистрированы. Эффективность ТЦЗ показана у единичных больных FMF, TRAPS и HIDS/MKD при неэффективности иИЛ1 и других препаратов [16]. По некоторым данным, у 64–75% больных с амилоидозом, ассоциированным с FMF, терапия ТЦЗ позволяла успешно контролировать активность заболевания и уменьшать протеинурию, однако после прекращения лечения протеинурия нарастала, а при его возобновлении вновь снижалась. Терапия иИЛ6 оказалась эффективной и у некоторых пациентов с TRAPS и HIDS, резистентных к иИЛ1 и ингибиторам ФНО α (иФНО α), в отличие от больных CAPS, у которых получен отрицательный результат [16]. У больных FMF, особенно при сочетании с хроническими суставными проявлениями, с успехом применялись иФНО α (ЭТЦ, АДА, ИНФ), что позволило включить их в современные рекомендации по ведению пациентов с FMF [8, 15, 16, 44–46]. По данным регистра Eurofever, полный или частичный ответ на терапию ЭТЦ был получен у 7 из 9 пациентов, на терапию ИНФ — полный ответ у 7, частичный у 8, на терапию АДА — полный ответ у 3, частичный у 2; при использовании ЭТЦ (n=121) лучшие результаты достигнуты у больных TRAPS: у 88% эффективность была удовлетворительной, в том числе у 26% зафиксирован полный ответ, при этом атаки либо не возникали, либо снижалась их интенсивность, однако со временем развивалась вторичная неэффективность [12, 13, 16]. Применение других иФНО α (ИНФ и АДА) при TRAPS ассоциировалось с появлением пародоксальных реакций, отсутствием эффекта или ухудшением [12, 13].

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 43 лет, впервые обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Наesonовой» в мае 2015 г. Анамнез заболевания: больна с рождения. Заболевание дебютировало с кожных макулоэритематозных и уртикарных высыпаний, которые в дальнейшем носили практически постоянный характер, подъема температуры до 38,0 °C с ознобом. В 5 лет возникли боль и припухание в одном из коленных суставов с ограничением движений в нем. Симптомы прошли самостоятельно в течение 1 нед. В последующем периодически беспокоили рецидивы боли и припухания в обоих лучезапястных, локтевых и коленных суставах, мелких суставах кистей и стоп, которые с 13 лет стали еженедельными. В 5–6 лет появилось покраснение глаз с резким усилением симптоматики с 13 лет. Практически в это же время (с 6 лет) — рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующая боль в животе (с 6–7 лет). В младшем школьном возрасте наблюдалось увеличение шейных лимфатических узлов. С 17 лет в анализах крови определялся лейкоцитоз до 27·10⁹/л, по поводу которого обследовалась у гематолога (выполнена стерильная пункция, гематоонкологическая патология исключена). С 21 года — конъюнктивит, сначала его симптомы возникали 1 раз в 2 нед, к 40 годам — постоянно. С 36 лет — ежедневная боль в околопупочной области. Постоянное повышение острофазовых маркеров: СОЭ — до 35 мм/ч, СРБ — до 18 мг/л. В 39 лет — эпи-



Рис. 1. Кожные проявления MWS у пациентки С. до (а, б) и на фоне (в, г) терапии иИЛ1

Fig. 1. Cutaneous manifestations of MWS in patient S. before (a, b) and during (c, d) iIL1 therapy



Рис. 2. Офтальмологические проявления MWS у пациентки С. до (а) и на фоне (б) терапии иИЛ1

Fig. 2. Ophthalmic manifestations of MWS in patient S. before (a) and during (b) iIL1 therapy

зод афт гениталий. Постоянно отмечает вялость, слабость, быструю утомляемость, сонливость, снижение работоспособности. В 2015 г. при обследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России диагностирована дистрофия стромы роговицы. В том же году по данным аудиограммы выявлена нейросенсорная тугоухость II степени. При молекулярно-генетическом исследовании гена *NLRP3* (*CIAS1*) определена патогенная мутация *pThr350Met* (с. 1049C>T). За время наблюдения проводилось симптоматическое лечение (НПВП, антигистаминные и аминокислотные препараты), которое не дало результата. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронические панкреатит и тонзиллит, диффузный зоб 2-й степени.

На основании анамнеза, жалоб, данных обследования установлен диагноз: криопирин-ассоциированный периодический синдром: синдром Макла—Уэлса (MWS). С октября 2015 г. пациентке назначена терапия канакинумабом в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед. Получен полный ответ на терапию: наблюдалось улучшение общего состояния, купирование общеконституциональных симптомов, сыпи, других системных

воспалительных и органических проявлений заболевания (рис. 1), нормализация острофазовых маркеров, восстановление работоспособности. Отмечено значительное улучшение глазных симптомов (рис. 2), конъюнктивит не рецидивировал, однако полного восстановления глазных структур (дистрофия роговицы) и слуха по данным аудиограммы не достигнуто. Переносимость терапии была удовлетворительной.

Семейный анамнез: у сына пациентки в 14 лет подтвержден генетически MWS. С 2015 г. он также получает канакинумаб с полным ответом на терапию.

Обсуждение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует большую задержку с установлением диагноза (через 43 года после появления первых симптомов) у пациентки с CAPS (MWS) и выраженный положительный ответ на терапию иИЛ1, своевременное назначение которого могло бы предотвратить развитие серьезных, труднообратимых органических повреждений.

МAB3 объединяют группу болезней, характеризующихся повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного воспаления с известной генетической природой. Большинство MAB3 имеют тяжелое течение и серьезный прогноз, который зависит от своевременной диагностики и раннего начала терапии. Лечение таких пациентов представляет большие трудности. ГИБП при MAB3 уже прочно вошли в клиническую практику, опыт их использования при ревматических заболеваниях (РЗ) насчитывает не один десяток лет. Однако преимущественное применение иФНОα, иИЛ6 и других ГИБП при основных РЗ у детей не позволяло в полной мере оценить эффективность иИЛ1, которые сегодня стали таргетной терапией MAB3. Успешное внедрение иИЛ1 при периодических лихорадочных синдромах расширило их использование при других РЗ, имеющих аутовоспалительную природу, — системном ювенильном артрите (сЮА), болезни Стилла у взрослых (БСВ). Эффект канакинумаба, наблюдаемый уже в первые дни после начала терапии и сохраняющийся в дальнейшем, можно оценить как отличный в плане контроля системных проявлений у всех больных, независимо от возраста. Результаты лечения в очередной раз подтверждают роль ИЛ1β как ключевого фактора в патогенезе основных MAB3.

Опыт применения ГИБП у пациентов с MAB3, ограниченный в основном иИЛ1, показал выраженный ответ на терапию, в первую очередь у детей и взрослых с различными фенотипами CAPS. Пока этот опыт невелик, что связано с редкостью патологии и относительно недавним появлением иИЛ1 в России.

Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы в лечении MAB3, в этой области остается ряд вопросов, на которые еще только предстоит ответить [20]:

- Как часто пациенты с MAB3 нуждаются в назначении ГИБП?
- Каков «портрет» пациента, которому показаны ГИБП?
- Как определить резистентность к любому ГИБП у пациентов с MAB3 или недостаточный ответ на него?
- Каково «терапевтическое окно» для инициирования ГИБП?
- Какой из ГИБП следует использовать в первую очередь?

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

- Когда переключать пациента на другой ГИБП и какой?
- Как продемонстрировать влияние ГИБП на профилактику вторичного амилоидоза?
- Какова тактика ведения пациенток, получающих ГИБП, во время беременности и в период лактации?
- Как увеличивать интервалы между введениями препаратов и возможно ли вообще прекращение любого лечения при развитии ремиссии?

- Как определить правильный момент для начала лечения «по требованию» после длительного непрерывного применения ГИБП?

Заключение. Ответить на все эти вопросы нам еще предстоит. Одним из перспективных направлений лечения МАВЗ представляется использование ингибиторов Янус-киназы, например у больных крFMF при резистентности к ИЛ1, ИЛ6 и иФНО α .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92-9.
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolovaniya i sindromy u detei* [Auto-inflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.].
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):55-64. [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2014; 13(2):55-64. (In Russ.)].
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Text-book of autoinflammation. Springer; 2019.
- Hansman S, Lainka E, Horneff G, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Feb 17; 18(1):17. doi: 10.1186/s12969-020-0409-3.
- Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr;69(4):578-86. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3.
- Мухин НА, Козловская ЛВ, Рамеев ВВ и др. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23(5):40-4. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Rameev VV, et al. Faktory riska razvitiya amiloidoza pri periodicheskoi bolezni. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2014;23(5):40-4. (In Russ.)].
- Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61-9. [Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):61-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
- Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. *J Mol Med (Berl).* 2014 Jun;92(6):583-94. doi: 10.1007/s00109-014-1150-5. Epub 2014 Apr 6.
- Gattorno M, Obici L, Meini A, et al. Efficacy and safety of Canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan; 64(1):321-2; author reply 322-3. doi: 10.1002/art.33397.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/ EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21.
- Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
- Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013 May; 72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
- Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-19. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22.
- Soriano A, Soriano M, Espinosa G, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol.* 2020 Jun 3;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865. eCollection 2020.
- Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. Use for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Jun 4;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Gartwright R, et al. Two year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011 Dec;70(12):2095-102. doi: 10.1136/ard.2011.152728. Epub 2011 Aug 21.
- Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535. Epub 2011 Dec 9.
- Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(suppl. 3):291.
- Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics.* 2010 May 25;4: 131-8. doi: 10.2147/btt.s7580.
- Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of Canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther.* 2013 Feb 26;15(1):R33. doi: 10.1186/ar4184.
- Imagawa T, Nishikomori R, Takada H. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol.* Mar-Apr 2013;31(2):302-9. Epub 2013 Feb 1.
- Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Dec;5(6):315-29. doi: 10.1177/1759720X13502629.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Apr;55(4):689-96. doi: 10.1093/rheumatology/kev416. Epub 2015 Dec 14.

26. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;8(4):17-24. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):17-24. (In Russ.).]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-17-24
27. Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the β -Confident Registry. *RMD Open*. 2021 May;7(2):e001663. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001663.
28. Gentileschi S, Rigante D, Vitale A, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Jul;36(7):1687-90. doi: 10.1007/s10067-017-3688-4. Epub 2017 May 23.
29. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canina SW, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
30. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and Safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With the Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):840-9. doi: 10.1002/art.30149.
31. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained Response and Prevention of Damage Progression in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Treated With Anakinra. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2375-86. doi: 10.1002/art.34409.
32. Костик ММ. Применение анакинры у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами и другими аутовоспалительными заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(6):576-83. [Kostik MM. The use of anakinra in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes and other auto-inflammatory diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016;15(6):576-83. (In Russ.).]
33. Van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr 4;10:75-80. doi: 10.2147/BTTS102954. eCollection 2016.
34. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):577-81. doi: 10.1007/s10067-018-4230-z. Epub 2018 Jul 30.
35. Kehribar DY, Ozgen M. Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. 2021 Jan;8(1):16-9. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20126. Epub 2020 Sep 18.
36. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012 Oct;34(10):2091-103. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.09.009. Epub 2012 Sep 29.
37. Kuemmerle-Deschner J, Gautam R, George A, et al. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001227. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001227.
38. Brogan P, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with CAPS aged <24 months: results from an open-label, multi-center, Phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:248
39. Rigante D. Tumor necrosis factor inhibitors in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: still a chance to work? *Intern Emerg Med*. 2017 Mar;12(2):269-70. doi: 10.1007/s11739-016-1570-z. Epub 2016 Nov 5.
40. De Benedetti F, Frenkel J, Calvo I, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency and TNF receptor-associated periodic syndrome: 40 week results from the pivotal phase 3 umbrellla cluster trial. *Arthritis Rheum*. 2016;68:4369-71.
41. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I, et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome: description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R196. doi: 10.1186/ar3526. Epub 2011 Dec 6.
42. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64. doi: 10.1186/ar4237.
43. Parker T, Keddie S, Kidd D, et al. Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *Eur J Neurol*. 2016 Jul;23(7):1145-51. doi: 10.1111/ene.12965. Epub 2016 Mar 2.
44. Sakalloglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2006;24(4):435-7.
45. Daysal LS, Akcil G, Goker B, et al. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):146-7. doi: 10.1002/art.20920.
46. Batu ED, Arici ZS, Bilinger E, Ozen S. Current therapeutic opinion for managing familial Mediterranean fever. *Exp Opin Orphan Drug*. 2015;3(9):1063-73.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.09.2021/1.11.2021/5.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Центральные миорелаксанты в практике ревматолога

Полищук Е.Ю., Потапова А.С., Каратеев А.Е.

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

В статье приведены общие принципы лечения скелетно-мышечной боли, рассмотрены современные подходы к терапии остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС). Обсуждаются вопросы эффективности и переносимости совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) преимущественно селективного действия (ацеклофенак) и миорелаксанта центрального действия (толперизон) в терапии ОА и НБС. Представлены два клинических наблюдения, которые подтверждают целесообразность комбинированного назначения НПВП и миорелаксантов при лечении ОА и НБС. Продемонстрированы эффективность и благоприятный профиль безопасности ацеклофенака у пациентов с коморбидными заболеваниями. Толперизон хорошо зарекомендовал себя и как средство контроля боли, связанной с мышечным напряжением, и как элемент комбинированной терапии не только НБС, но и ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; неспецифическая боль в спине; ацеклофенак (Аэртал®); толперизон (Мидокалм®).

Контакты: Елена Юрьевна Полищук; dr.pogozheva@gmail.com

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Потапова АС, Каратеев АЕ. Центральные миорелаксанты в практике ревматолога. Современная ревматология. 2021;15(6):101–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-101-105

Central muscle relaxants in rheumatology practice

Polishchuk E. Yu., Potapova A. S., Karateev A. E.

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

The article describes the general principles of the treatment of musculoskeletal pain, discusses modern approaches to the treatment of osteoarthritis (OA) and nonspecific back pain (NBS). The issues discussed are: the efficacy and tolerability of the combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of predominantly selective action (aceclofenac) and a centrally acting muscle relaxant (tolperisone) in the treatment of OA and NBS. Two clinical observations are presented that confirm the benefits of combined administration of NSAIDs and muscle relaxants in the treatment of OA and NBS. The efficacy and favorable safety profile of aceclofenac has been demonstrated in patients with comorbid diseases. Tolperisone has shown its efficacy both as a mean of controlling pain associated with muscle tension, and as an element of combination therapy not only for NBS, but also for OA.

Key words: osteoarthritis; nonspecific back pain; aceclofenac (Aertal®); tolperisone (Midocalm®).

Contact: Elena Yurievna Polishchuk; dr.pogozheva@gmail.com

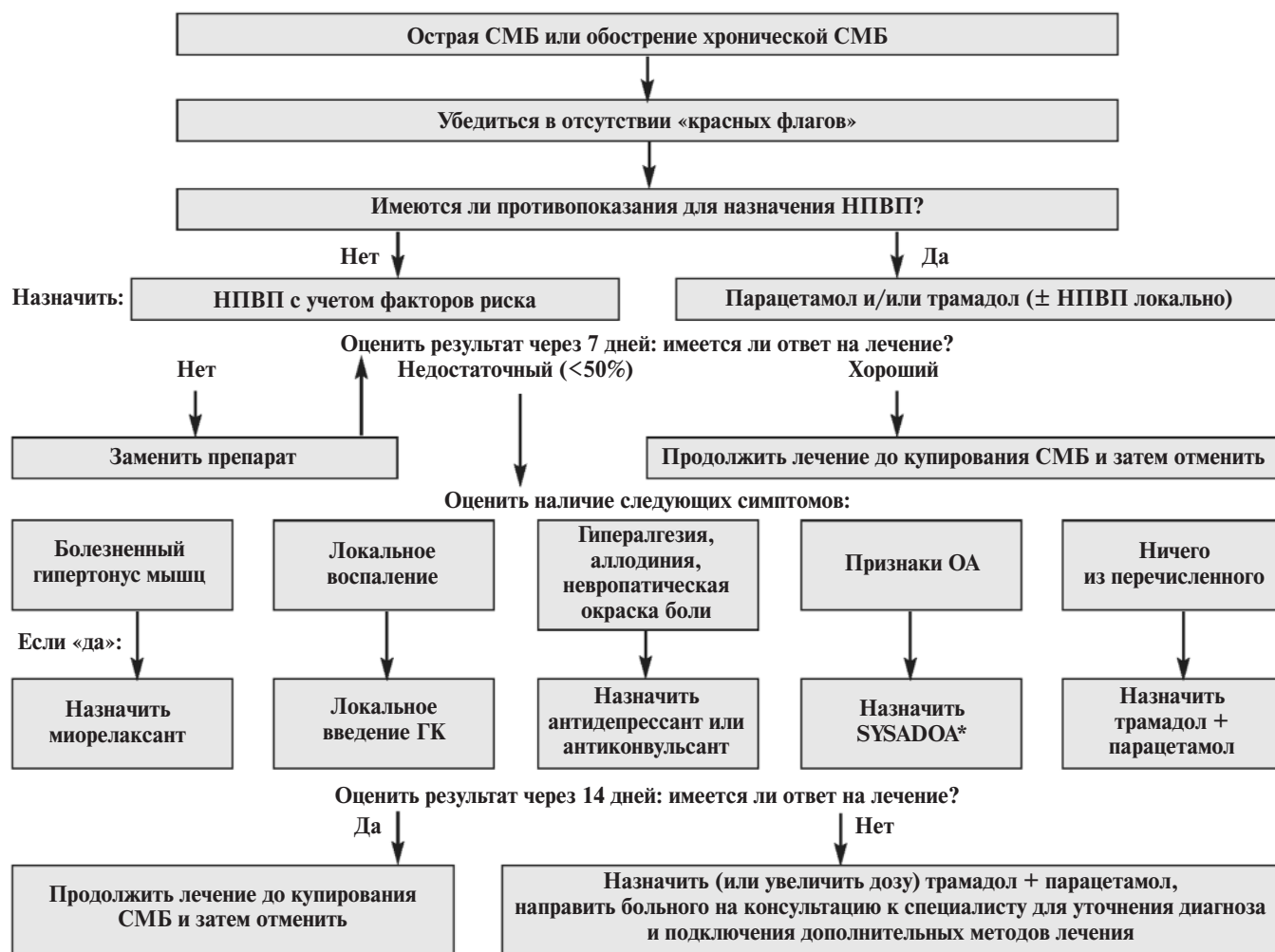
For reference: Polishchuk EYu, Potapova AS, Karateev AE. Central muscle relaxants in rheumatology practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):101–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-101-105

Боль в нижней части спины и коленных суставах является самой частой жалобой пациентов в практике не только ревматологов, но и терапевтов, физиотерапевтов, неврологов, травматологов-ортопедов. По данным исследования Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study), опубликованного в журнале Lancet в 2015 г., боль в спине признана главной причиной ухудшения качества жизни во всем мире, включая Россию. Около трети населения планеты (28,4%) в возрасте 20–69 лет периодически испытывает боль в спине, а 84% хотя бы раз в течение жизни отмечали относительно длительный эпизод такой боли [1]. В работе отечественных авторов было показано, что почти 40% опрошенных на протяжении жизни жаловались на боль в суставах, чаще в коленных и тазобедренных, а остеоартрит (ОА) — самое распространенное ревматическое заболевание, которым страдает 13% жителей России 18 лет и старше [2].

Современная стратегия лечения неспецифической боли в спине (НБС) предполагает обязательное использова-

ние нефармакологических методов, среди которых первоочередное значение имеют сохранение повседневной активности, участие в образовательных программах, кинезотерапия, психотерапия и физиотерапия. Основой фармакотерапии острой и хронической НБС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты, которые применяются в комбинации с НПВП или в виде монотерапии [3, 4].

Подходы к терапии ОА, согласно существующим рекомендациям, также предполагают обязательное сочетание фармакологических и нефармакологических методов, назначение симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), а «золотым стандартом» анальгетической терапии является применение НПВП локально и системно [5, 6]. Однако в данных рекомендациях не учитывается, что боль в суставах может сопровождаться гипертонусом мышц или дисфункцией ноцицептивной системы. Таким образом, для клини-



*Эффективность SYSADOA оценивается не ранее чем через 1–2 мес после начала приема

* The effectiveness of SYSADOA is assessed not earlier than 1–2 months after the start of treatment

Алгоритм лечения СМБ [7]
Algorithm for the treatment of musculoskeletal pain [7]

циста весьма полезным представляется алгоритм лечения скелетно-мышечной боли (СМБ), использующий синдромальный подход.

НБС и ОА являются основными заболеваниями, при которых наблюдается СМБ и которые объединены в одну группу в связи с наличием общих черт: воспаление (в большинстве случаев протекающее субклинически), мышечный спазм, поражение связочного аппарата, нарушение биомеханики, признаки периферической и центральной сенситизации. Это определяет применение единого подхода к терапии заболеваний, сопровождающихся СМБ. В 2015 г. А.Е. Каратеев и Л.И. Алексеева [7] представили алгоритм ведения пациентов с СМБ (см. рисунок). Так, первым этапом лечения СМБ является эффективное купирование острой боли для предотвращения ее хронизации. При выявлении болезненного мышечного спазма показано назначение миорелаксанта в полной терапевтической дозе.

Участие мышечного спазма в патогенезе НБС в настоящее время не вызывает сомнений. Большое значение в этом случае имеет формирование порочного круга: «боль — спазм — боль». Гипертонус мышечной ткани, появляющийся в ответ

на боль, а также локальное перенапряжение и повреждение отдельных мышечных волокон, возникающие в результате нарушения биомеханики позвоночного столба, становятся дополнительным источником ноцицептивной стимуляции. Вклад локального напряжения мышц в патогенез боли при ОА обсуждается [8, 9].

Общеизвестно, что миорелаксанты в комбинации с НПВП способны усиливать обезболивающее действие друг друга [10]. Приведенные ниже клинические наблюдения демонстрируют эффективность и хорошую переносимость совместного применения НПВП преимущественно селективного действия (ацеклофенак, Аэртал®) и миорелаксанта центрального действия (толперизон, Мидокалм®) в терапии ОА и НБС.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Г., 60 лет, обратился в консультативно-диагностический центр (КДЦ) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на боль в нижней части спины с иррадиацией в левую ногу, которая появилась 3 дня назад после переохлаждения и повышенной физической нагрузки. Боль возникала при не-

значительной физической нагрузке и усиливалась к вечеру. Из анамнеза заболевания известно, что боль в поясничном отделе позвоночника беспокоит пациента периодически на протяжении 10 лет и купируется после отдыха и прикладывания тепла в течение 5–10 дней. Пациент страдает артериальной гипертензией, постоянно принимает бисопролол (Конкор) 5 мг/сут.

При осмотре: состояние удовлетворительное, нормотермия, телосложение нормостеническое, повышенного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 в минуту, артериальное давление (АД) — 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, физиологические отправления в норме. Костно-суставная система: артритов нет, суставы при пальпации безболезненны, движения в них в полном объеме. Позвоночные индексы в норме, болезненности при пальпации паравerteбральных точек и перкуссии остистых отростков в области поясничного отдела позвоночника нет. Отмечались боль при пальпации верхней трети ягодицы с иррадиацией в левую ногу, локальное напряжение мышц, нарушение осанки в виде усиления поясничного лордоза. Чувствительных нарушений не выявлено, симптом Ласега отрицательный, снижение мышечной силы в правой ноге до 4,5 балла из-за усиления боли. Боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 75 мм, общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) — 60 мм по ВАШ. Определялось выраженное влияние боли в поясничной области на нарушение жизнедеятельности (12 баллов по опроснику Роланда—Морриса).

По данным обследования, проведенного по месту жительства, в общем анализе крови, мочи, биохимических показателях (аланинаминотрансфераза — АЛТ, — аспаратамино-трансфераза — АСТ, — креатинин), а также на электрокардиограмме отклонений от нормы не выявлено. После исключения у пациента симптомов, характерных для системного заболевания или жизнеугрожающей патологии («красные флаги»), был установлен диагноз: вертеброгенная люмбоишалгия, мышечно-тонический синдром.

Учитывая выраженную боль и напряжение мышц в области поражения, пациенту был назначен ацеклофенак системно (Аэртал® 100 мг 2 раза в сутки) и локально (Аэртал® крем до 3 раз в сутки) в сочетании с толперизоном (Мидокалм® 450 мг/сут) в течение 14 дней с последующей повторной консультацией врача для оценки эффекта и коррекции терапии.

При повторном обращении отмечалась значительная положительная динамика боли (боль по ВАШ — 35 мм, ООСЗ — 40 мм) и нарушения жизнедеятельности, связанного с болью в спине (5 баллов по опроснику Роланда—Морриса). Нежелательных явлений (НЯ), вызванных приемом препаратов, не выявлено. Дополнительного обследования не потребовалось. С пациентом была проведена беседа о необходимости соблюдения режима труда и отдыха, даны рекомендации по диете и лечебной физкультуре.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 51 года, обратилась в КДЦ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боль в правом коленном суставе, усиливающуюся при подъеме и спуске по лестнице, стартовую боль, утреннюю скованность в течение 10–15 мин. Из анамнеза известно, что боль в коленных суставах беспокоит в течение 8 лет. По поводу боли пациентка периодически обращалась к терапевту по месту жительства, получала

НПВП локально и системно в режиме «по требованию» с положительным эффектом. За 7–10 дней до обращения в КДЦ отметила ухудшение состояния: усиление боли в правом коленном суставе, появление стартовой боли и утренней скованности в течение нескольких минут. По месту жительства выполнена рентгенография коленных суставов в прямой проекции, выявлен двусторонний гонартроз II стадии по классификации Kellgren—Lawrence. Из коморбидной патологии обращали на себя внимание сахарный диабет 2-го типа (получает метформин 1000 мг/сут), периодически возникающие гастралгии.

При осмотре состояние удовлетворительное, нормотермия, телосложение нормостеническое, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыханий — 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 68 в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, физиологические отправления в норме. Костно-суставная система: артритов нет, болезненность при пальпации в области энтезисов боковых связок правого коленного сустава, движения в коленных суставах в полном объеме, крепитация при движении в коленных суставах. Выявлено локальное напряжение мышц в области поражения. Неврологический статус без особенностей. Боль по ВАШ — 60 мм, ООСЗ — 55 мм по ВАШ. В общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови (АЛТ, АСТ, креатинин) отклонений от нормы не выявлено. Установлен диагноз: двусторонний гонартроз II стадии по Kellgren—Lawrence.

Учитывая отсутствие противопоказаний к приему НПВП, гастралгии в анамнезе, болезненное напряжение мышц в области поражения, пациентке назначены преимущественно селективный НПВП ацеклофенак (Аэртал®, 100 мг 2 раза в сутки) и толперизон (Мидокалм®, 450 мг/сут), курсом 14 дней с последующей оценкой эффективности проводимой терапии.

При повторном визите через 2 нед отмечалась значительная положительная динамика в отношении уменьшения боли и мышечно-тонического синдрома (боль по ВАШ — 25 мм, ООСЗ — 30 мм). НЯ, связанных с приемом препаратов, не зафиксировано. Дополнительного обследования не потребовалось. Пациентке были даны рекомендации по курсовому приему SYSADOA и занятиям лечебной физкультурой.

Обсуждение. Данные клинические случаи демонстрируют эффективность комбинированной терапии НПВП и миорелаксантом центрального действия при боли в спине и суставах в сочетании с мышечно-тоническим синдромом. У пациентов отсутствовали симптомы опасности («красные флаги») и противопоказания к назначению НПВП (аллергическая реакция на НПВП в анамнезе, высокий кардиоваскулярный риск, язва/множественные эрозии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), воспалительные заболевания кишечника, хроническое заболевание почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин). При контрольных визитах через 14 дней в обоих случаях было констатировано 50% улучшение по показателям боли и ООСЗ, купирован мышечно-тонический синдром, что позволило завершить терапию.

В рассматриваемых клинических примерах в качестве НПВП был назначен препарат преимущественно селективного действия с очень благоприятным профилем безопасности. Таким образом, выбор НПВП определялся наличием тех или иных факторов риска (в данном случае коморбидной патологии). Также важными факторами эффективно-

сти и безопасности терапии являлись курсовой прием НПВП в полной терапевтической дозе и последующий мониторинг проводимого лечения через 14 дней. Данная стратегия рационального использования НПВП подробно обсуждается в национальных рекомендациях по использованию НПВП в клинической практике [11].

Безопасность ацеклофенака была подтверждена в нескольких крупных популяционных исследованиях, в том числе входящих в проект SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs), инициированный комиссией Европейского союза по развитию научных исследований и технологий в 2008 г. Одной из первых задач этого проекта был сбор данных, оценивающих риск возникновения осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Так, риск развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме ацеклофенака был минимальный (относительный риск 1,43; 95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15) [12]. Ацеклофенак не увеличивал риск развития инфаркта миокарда (отношение шансов, ОШ 1,04; 95% ДИ 0,90–1,19) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,91–1,15) [13], риск развития ишемического инсульта был несколько повышен (ОШ 1,17), однако статистически незначимо (95% ДИ 0,98–1,39) [14].

Ацеклофенак (Аэртал®) хорошо знаком российским практикующим врачам: с 2005 по 2016 г. было выполнено 14 клинических испытаний (n=4096), показавших высокий терапевтический потенциал этого препарата [15]. Согласно полученным данным, на фоне терапии ацеклофенаком боль в среднем уменьшалась на $52,9 \pm 15,9\%$ по сравнению с исходным уровнем, а число НЯ составило в среднем около 3%. В исследованиях с использованием активного контроля (парацетамол, нимесулид, диклофенак, мелоксикам) число НЯ в группе ацеклофенака в среднем равнялось 8,8%, тогда как в группе контроля — 20,2%. Таким образом, российский опыт применения ацеклофенака, как и данные зарубежных исследований [16], показывает его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

Эффективность миорелаксантов при лечении острой НБС была изучена в большом количестве хорошо организованных исследований с высоким уровнем доказательности,

что и позволило включить препараты этой группы в клинические рекомендации по ведению пациентов с болью в спине [17]. По данным систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до декабря 2017 г., миорелаксанты продемонстрировали эффективность при лечении острой НБС как в качестве монотерапии, так и в комбинации с анальгетиками или НПВП. При этом рекомендуется отдавать предпочтение препаратам без седативного эффекта, таким как толперизон [18]. В работе J. Sagon и соавт. [19] было установлено, что у здоровых добровольцев влияние толперизона на ряд психомоторных показателей, когнитивные функции и способность к вождению было сравнимо с таковым плацебо. Напротив, у испытуемых, получавших циклобензаприн, наблюдалось значительное ухудшение данных показателей по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Частота НЯ оказалась одинаковой для толперизона (36,4%) и плацебо (29,0%) и значительно выше для циклобензаприна (45,4%).

Хороший профиль безопасности толперизона в реальной клинической практике был подтвержден и в многоцентровом фармакоэпидемиологическом исследовании, в котором участвовали 35 383 пациента из 284 городов 13 стран [20]. В ходе данной работы не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ (общее число НЯ составило 6603, или 19%), и лишь менее 3% пациентов были не удовлетворены лечением.

Однако следует отметить, что миорелаксанты все же чаще используются в комбинации с НПВП, как в наших клинических наблюдениях. Эффективность данной терапевтической схемы была доказана для лечения не только НБС, но и ОА [21–23].

Заключение. Таким образом, представленные клинические случаи еще раз подтверждают целесообразность сочетания НПВП и миорелаксантов при лечении ОА и НБС. Продемонстрированы эффективность и благоприятный профиль безопасности ацеклофенака (Аэртал®) у пациентов с коморбидными заболеваниями. Толперизон (Мидокалм®) хорошо зарекомендовал себя и как средство контроля боли, связанной с мышечным напряжением, и как элемент комбинированной терапии не только НБС, но и ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–9. [Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32–9. (In Russ.)].
- Вёрткин АЛ, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия*. 2018;2(20):8–17. [Vertkin AL, Karateev AE, Kukushkin ML, et al. Management of patients with back pain for therapists and general practitioners (Clinical recommendations). *Terapiya*. 2018;2(20):8–17 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
- Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал*. 2019;3(11):48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019; 11(11):48–52. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Анальгетическое лечение с использованием систем-

- ного алгоритма. Современная ревматология. 2015;9(2):37-50.
- [Karateev AE, Alekseeva LI. Analgesic treatment, by using a systemic algorithm. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):37-50. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2015-2-37-50.
8. Fisher NM, Pendergast DR. Reduced muscle function in patients with osteoarthritis. *Scand J Rehabil Med*. 1997 Dec;29(4):213-21.
9. Arokoski MH, Arokoski JP, Haara M, et al. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002 Oct;29(10):2185-95.
10. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenactizanidine in the treatment of acute low back pain: a doubleblind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4. Epub 2009 May 7.
11. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» Современная ревматология. 2015; 9(1):4-24.
- [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
12. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
13. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
14. Schink T, Kollhorst B, Varas-Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
15. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94.
- [Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2017-4-89-94.
16. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-28. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
17. Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Голубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):137-42.
- [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142
18. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):100-13.
- [Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100-13. (In Russ.)].
19. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165. Epub 2020 May 10.
20. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(12):104-9.
- [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmacoepidemiological observational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9 (In Russ.)].
21. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
22. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. Consilium medicum. 2013;15(2):89-94.
- [Kukushkin ML. Modern view of the mechanism of action Mydocalm. *Consilium medicum*. 2013;15(2):89-94. (In Russ.)].
23. Шаропова ЕП, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. Consilium medicum. 2008;(2):30-2.
- [Sharapova EP, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al. The use of muscle relaxants in the treatment of osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2008;(2):30-2. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.09.2021/25.10.2021/28.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (AAAA-A19-119021190146-9).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №.AAAA-A19-119021190146-9 «Pain control in rheumatic diseases: conservative therapy and surgical methods».

This article has been supported by Gedeon Richter Pharma. 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.

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

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

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

Случай регресса витилиго у пациента с псориазом и псориатическим артритом, получавшего терапию адалимумабом

Руднева Н.С., Натарева Э.В., Сороцкая В.Н., Садунашвили Т.Г.

ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Тула
Россия, 300053, Тула, 1-й проезд М. Расковой, 1а

В статье рассматриваются общие звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний кожи — псориаза и витилиго. Предлагаемые в настоящее время методы лечения витилиго не позволяют добиться значительного уменьшения или полного восстановления пигментации кожи. Применение адалимумаба в течение 6 лет у пациента, страдающего псориазом, псориатическим артритом (ПсА), витилиго и аутоиммунным тиреоидитом, позволило контролировать активность псориаза и ПсА, а также способствовало регрессу очагов депигментации.

Использование генно-инженерной биологической терапии у данной группы пациентов с целью достижения репигментации может быть перспективным.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; генерализованное витилиго; адалимумаб; ингибитор фактора некроза опухоли α ; аутоиммунные заболевания.

Контакты: Наталья Сергеевна Руднева; natalya.rudneva@tularegion.ru

Для ссылки: Руднева НС, Натарева ЭВ, Сороцкая ВН, Садунашвили ТГ. Случай регресса витилиго у пациента с псориазом и псориатическим артритом, получавшего терапию адалимумабом. Современная ревматология. 2021;15(6):106–110.
DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-106-110

A case of vitiligo regression in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis receiving adalimumab therapy

Rudneva N.S., Natarova E.V., Sorotskaya V.N., Sadunashvili T.G.

Tula Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Tula
1a, the 1st Raskova proezd, Tula 300053, Russia

The article discusses the common pathogenetic pathways of autoimmune skin diseases — psoriasis and vitiligo. Currently proposed treatments for vitiligo do not significantly reduce or completely restore skin pigmentation. The use of adalimumab for 6 years in a patient suffering from psoriasis, psoriatic arthritis (PsA), vitiligo and autoimmune thyroiditis made it possible to control the activity of psoriasis and PsA, and also contributed to the regression of depigmentation foci.

The use of biologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in this group of patients in order to achieve repigmentation may be promising.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; generalized vitiligo; adalimumab; tumor necrosis factor α inhibitor; autoimmune diseases.

Contact: Natalia Sergeevna Rudneva; natalya.rudneva@tularegion.ru

For reference: Rudneva NS, Natarova EV, Sorotskaya VN, Sadunashvili TG. A case of vitiligo regression in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis receiving adalimumab therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):106–110.
DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-106-110

В настоящее время генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) является одним из передовых методов лечения многих заболеваний, в том числе аутоиммунных и онкологических, а также цитокинового шторма, возникающего при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), действуя на ключевые медиаторы воспаления, блокируют каскад иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза иммуновоспалительных заболеваний [1–4]. В начале 2000-х гг. настоящим прорывом в их лечении стало приме-

нение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α). Препараты этой группы продемонстрировали высокую эффективность при тяжелом течении хронического дерматоза и поражении суставов и в короткие сроки были зарегистрированы для терапии псориатического артрита (ПсА) и псориаза [5–7].

Псориаз — распространенное дерматологическое заболевание, частота которого в Российской Федерации в 2018 г. составила 242,4 случая на 100 тыс. населения [6]. У пациентов с псориазом и ПсА выявлен ряд генов (*PSORS*) и антигенов HLAB13, 16, 17, 27, 38, 39, HLA-Cw6 и HLA-DR7, пред-

располагающих к развитию заболевания и ассоциирующихся с поражением не только кожи, но и осевого скелета, а также с формированием эрозивного артрита [8, 9]. Воспаление запускается дендритными антиген-продуцирующими клетками, презентирующими антиген и стимулирующими выброс Т-клетками интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ23. Результатом пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов на Th1 и Th17 является экспрессия генов, ответственных за синтез и последующий выброс в ткани большого числа разнообразных медиаторов воспаления, в том числе ФНО α , что приводит к каскаду иммунных реакций. В результате стимуляции процессов тканевого воспаления происходят активация и гиперпролиферация кератиноцитов. Кератиноциты также продуцируют медиаторы воспаления (провоспалительные цитокины и хемокины), способствуя пролонгации воспаления в коже, что приводит к акантозу и нарушению дифференцировки кератиноцитов и формированию клинических проявлений псориаза. Гиперпродукция различных цитокинов формирует не только аутоиммунное воспаление в коже, но и воспалительные изменения синовиоцитов и развитие хронического заболевания периферических суставов, позвоночника и энтезисов. У 35–40% больных псориазом развивается ПсА [8–10].

Основной целью терапии псориаза и ПсА является подавление иммунного воспаления и торможение структурных изменений суставов и позвоночника, приводящих к инвалидизации пациентов. Эту задачу хорошо решают и ФНО α , одним из которых является адалимумаб (АДА), зарегистрированный в России в 2006 г. для лечения ПсА у взрослых, а в 2010 г. для терапии бляшечного псориаза у взрослых.

АДА селективно связывается с ФНО α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНО α . Помимо этого, препарат моделирует биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО α , включая изменение уровня молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов (ELAM1, VCAM1b, ICAM1), при концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) 0,1–0,2 нМ. АДА применяется в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТ) для лечения ПсА, а также с индукционной дозы 80/40 мг с разницей в 1 нед с последующим переходом на поддерживающую дозу 40 мг 1 раз в 2 нед при бляшечном псориазе.

В регистрационных исследованиях REVEAL и CHAMPION доля пациентов с бляшечным псориазом, достигших улучшения по индексу PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index) к 16-й неделе, составляла 71 и 80% соответственно [11, 12].

В регистрационном исследовании ADEPT у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ПсА на 12-й неделе терапии АДА 20% улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology) было достигнуто в 58% случаев [13]. Препарат улучшал суставные и кожные проявления, замедлял структурное повреждение суставов, улучшал качество жизни и функциональные показатели.

Высокая эффективность АДА отмечена при лечении псориаза ногтей и волосистой части головы: улучшение по PASI75 к 16-й неделе терапии у больных с/без поражения кожи и ногтей составило 66,1 и 70,8% соответственно [14].

Препарат включен в алгоритмы лечения бляшечного псориаза и ПсА, рекомендованные международными и наци-

ональными экспертными сообществами: EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [15], Группой по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA) [16], ACR [17] и Российским обществом дерматовенерологов и косметологов [18]. Кроме того, он зарегистрирован для лечения других иммуноопосредованных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, гнойный гидраденит, неинфекционный увеит и болезнь Бехчета [19, 20].

Витилиго — хронический дерматоз, нередко встречающийся у детей и взрослых обоюбого пола и значительно влияющий на качество жизни. Как и псориаз, витилиго имеет мультифакторную природу, его патогенез окончательно не изучен. В большинстве исследований ключевая роль в развитии генерализованных форм витилиго отводится генетической предрасположенности, аутоиммунным механизмам активизации Т-лимфоцитов и нарушениям меланогенеза [21–24]. Данный дерматоз может ассоциироваться с различными аутоиммунными процессами (аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, тугоухость, телеангиэктатическая атаксия, аутоиммунный полигландулярный синдром и др.) [25, 26]. Описаны сочетания псориаза и витилиго [27, 28].

Приводим пример длительного наблюдения пациента, который страдает псориазом и ПсА, сочетающимися с генерализованным витилиго, и получает терапию АДА в течение 6 лет.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 58 лет, впервые обратился в ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» в 2005 г. с жалобами на обильные высыпания на коже туловища, конечностей, волосистой части головы. Из анамнеза известно, что в 1991 г. после психоэмоционального перенапряжения появились единичные высыпания на коже туловища. Боли в суставах беспокоят с 2006 г. Пациент трижды (в 1988–1990 гг.) оперирован по поводу узлов щитовидной железы: полностью удалены ее правая и частично левая доля. После этого стал отмечать появление депигментированных пятен на коже туловища, которые вначале были единичными, но постепенно процесс принял распространенный характер. С 2007 г. — ухудшение псориаза, постоянные рецидивы кожных высыпаний. Получал лечение МТ в 2008 и в 2012 гг. Препарат отменялся дважды в связи со значительным повышением уровня печеночных трансаминаз. Дополнительно применялись дезинтоксикационные, седативные и антигистаминные препараты, гепатопротекторы, витаминотерапия, мази с глюкокортикоидами. Неэффективность проводимой терапии, поражение суставов, тяжелое течение псориаза (PASI30) явились показанием для назначения АДА. Перед началом лечения консультирован ревматологом. Установлен диагноз: ПсА, полиартрит, ревматоидоподобная форма, активность 2, рентгенологическая стадия III, функциональная недостаточность I. Псориаз распространенный. Сопутствующий диагноз: хронический аутоиммунный тиреоидит (состояние после хирургического лечения). Генерализованное витилиго. Артериальная гипертензия 2-й степени, II стадии, риск 3.

На момент инициации ГИБТ отмечался распространенный псориаз, который локализовался на коже волосистой час-

ти головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Наблюдались множественные инфильтрированные папулы диаметром 1–5 мм, сливающиеся в бляшки размером до 6 см, с крупнопластинчатым шелушением на поверхности. Также на коже верхней половины спины, в области поясницы, груди, живота и предплечий определялись крупные очаги в виде пятен молочно-белого цвета, округлых и овальных очертаний, с четкими границами, незначительной гиперпигментацией по периферии. Ногтевые пластины кистей и стоп деформированы, утолщены за счет подногтевого гиперкератоза, серо-желтого цвета.

По данным обследований: Hb – 142 г/л, формула крови без изменений, CO_2 – 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: без клинически значимых отклонений, уровень CRP – 4,3 мг/л (норма 0–5 мг/л), тиреотропного гормона – 4,45 мМЕ/л (норма 0,40–4,00 мМЕ/л).

На рентгенограмме кистей обнаружено сужение суставных щелей проксимальных межфаланговых суставов II, III, IV пальцев с двух сторон, лучезапястных суставов. Суставные щели дистальных межфаланговых суставов левой кисти, а также 2-го и 5-го суставов правой кисти не прослеживались. Выявлялись эрозии головок II–III пястных костей, отдельных костей запястья правой кисти. На рентгенограмме стоп определялся остеолитический процесс головок проксимальных фаланг I–III пальцев правой стопы и I, IV пальцев левой стопы. Краевые эрозии в головках IV, V плюсневых костей левой стопы.

С 2015 г. получает лечение АДА (Хумира®) 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. После 3-й инъекции было достигнуто 50% улучшение по индексу $PASI$, уменьшение выраженности боли в суставах. После 8-й инъекции клинические проявления псориаза полностью разрешились на коже туловища, волосистой части головы и верхних конечностей и сохранялись на нижней трети голени ($PASI90$), удалось добиться низкой активности ПсА.

При дальнейшем наблюдении за пациентом было отмечено появление пигментации в очагах витилиго, особенно в области верхней половины спины. Достигнутый эффект сохраняется до настоящего времени: кожные покровы волосистой части головы, туловища, верхних конечностей свободны от псориазных высыпаний, остаются элементы в виде плоских бляшек размером до 4 см и папул розового цвета с незначительным мелкопластинчатым шелушением на поверхности нижней трети голени. В области верхней части спины отмечается восстановление пигментации до 80% площади, поясницы – до 75%, в области груди депигментация разрешилась. Сохраняется обширный очаг витилиго на коже живота (см. рисунок).

Обсуждение. В клинической практике подтверждены эффективность и безопасность АДА у пациентов с псориазом и ПсА в долгосрочной перспективе [29–31]. Согласно результатам одноцентрового ретроспективного 9-летнего наблюдательного исследования с участием 316 пациентов (117 с псориазом и 199 с ПсА), частота ответа по индексам $PASI75$, $PASI90$, $PASI100$ к 12-й неделе терапии составила 65,1; 54,5 и 42,9%, а через год лечения – 69,7; 62,2 и 44,4% соответственно, ответ на терапию сохранялся в течение всего периода наблюдения. Данные о безопасности были сопоставимы с результатами, полученными в ходе регистрационных исследований [32]. Описанное клиническое наблюдение также демонстрирует эффективность АДА в отношении клинических проявлений псориаза и ПсА, что в сочетании с высоким профилем безопасности обусловило длительную «выживаемость» терапии и возможно длительное поддержание качества жизни пациента.

Псориаз – вторая по частоте сопутствующая патология у пациентов с витилиго. Он имеет сходный с витилиго патогенез, реализующийся по пути Th1-опосредованного иммунного ответа [33, 34]. Оба заболевания характеризуются повышенным уровнем ФНО α , интерферона γ , активацией Th17-сигнального пути [34] и могут встречаться одновременно, часто сочетаясь с другими иммуноассоциированными состояниями [35]. В то же время витилиго может быть лекарственно-индуцированной кожной реакцией (нежелательным явлением) на применение препаратов для лечения псориаза. У пациентов с псориазом описаны случаи витилиго, вызванного ГИБП, преимущественно инфликсимабом. Вместе с тем у пациентов с псориазом и витилиго, получавших этанерцепт и АДА в течение 5 мес, новые депигментированные очаги не появлялись [36–38].

Наше клиническое наблюдение интересно сочетанием у одного пациента нескольких аутоиммунных заболеваний: псориаза, ПсА, витилиго и аутоиммунного тиреоидита. Применение АДА в течение 6 лет позволило контролировать активность псориаза и ПсА, а также способствовало регрессу очагов депигментации.



Динамика поражения кожи витилиго на фоне терапии АДА
Dynamics of vitiligo skin lesions during ADA therapy

Заключение. Таким образом, предлагаемые в настоящее время методы лечения витилиго не позволяют добиться значительного уменьшения или полного восстановления пиг-

ментации кожи. Использование ГИБТ у данной группы пациентов с целью достижения репигментации может стать перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Омельченко ВО, Летягина ЕА, Курочкина ЮД и др. Полиморфизм промоторных участков генов цитокинов в персонификации терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):367. [Omel'chenko VO, Letyagina EA, Kurochkina YuD, et al. Polymorphism of promoter sites of cytokine genes in personification of therapy with genetically engineered biological drugs in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):367. (In Russ.)].
- Безбородова ОА, Немцова ЕР, Кармакова ТА и др. Современные тенденции развития противоопухолевой генной и клеточной терапии. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6(Suppl):65-6. [Bezborodova OA, Nemtsova ER, Karmakova TA, et al. Current trends in the development of antitumor gene and cell therapy. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(Suppl):65-6. (In Russ.)].
- Мазуров ВИ, Беляева ИБ. Патогенетическая значимость применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) в терапии иммуновоспалительных заболеваний. Медицинский совет. 2020;(8):102-12. [Mazurov VI, Belyaeva IB. Pathogenetic significance of the use of a humanized monoclonal antibody to the IL6-α receptor (tocilizumab) in the treatment of immunoinflammatory diseases. *Meditinskii sovet*. 2020;(8):102-12. (In Russ.)].
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13 от 14.10.2021). Версия 13 14.10.2021. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» of the Ministry of Health of the Russian Federation (version 13 of 14.10.2021). Version 13 14.10.2021].
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лила АМ. Вопросы актуализации российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2): 229-31. [Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM. Issues of updating of Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2): 229-31. (In Russ.)].
- <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df389914016777092d.pdf>
- 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.].
- Клаус В. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Том 1. Москва: Панфилова; 2015. С. 218-25. [Klaus V. *Dermatologiya Fitzpatricka v klinicheskoi praktike* [Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice]. Volume 1. Moscow: Panfilova; 2015. P. 218-25].
- Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-нот; 2021. [Mazurov VI, editortor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical rheumatology. A guide for doctors]. 3rd edition. Moscow: E-noto; 2021].
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-65. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027. Epub 2018 Jun 19.
- Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1): 106-15. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.010. Epub 2007 Oct 23.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x. Epub 2007 Nov 28.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306.
- Thaci D, Unnebrink K, Sundaram M, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015 Feb; 29(2): 353-60. doi: 10.1111/jdv.12553.
- 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.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5): 1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30.
- https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9F%D1%81%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%B7%20%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9,%202020.docx
- <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
- Хобейш ММ, Шустов ДВ, Соколовский ЕВ. Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):70-81. [Khobeish MM, Shustov DV, Sokolovskii EV. Suppurative hydradenitis: modern ideas about pathogenesis, therapy and successful experience of treatment with adalimumab. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(5):70-81. (In Russ.)].
- Круглова ЛС. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016;19(4):241-4. [Kruglova LS. Vitiligo: modern views on etiology, pathogenesis and methods of therapy. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2016;19(4):241-4. (In Russ.)].
- Тальникова ЕЕ, Свенская ЮИ, Добдина АЮ и др. Витилиго: современные методы терапии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(3):668-73. [Tal'nikova EE, Sveskaya YuI, Dobdina AYU, et al. Vitiligo: modern methods of therapy. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2017;13(3):668-73. (In Russ.)].
- Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin*. 2017 Apr;35(2):257-65. doi: 10.1016/j.det.2016.11.014.
- Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26;38:621-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531. Epub 2020 Feb 4.

25. Taieb A, Alomar A, Bohm M, et al. Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europeenne des Medecins Specialistes (UEMS) Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):5-19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x. Epub 2012 Nov 2.
26. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 May; 25(3):E1-13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
27. Торшина ИЕ, Зирчик АА, Булдакова МВ. Сочетанная патология: клинические наблюдения витилиго у больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2019;(18)3: 295-8. [Torshina IE, Zirchik AA, Buldakova MV. Combined pathology: clinical observations of vitiligo in patients with psoriasis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;(18)3: 295-8. (In Russ.)].
28. Дубенский ВВ, Некрасова ЕГ, Муравьева ЕС и др. Псориаз у больной витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):232-3. [Dubenskii VV, Nekrasova EG, Murav'eva ES, et al. Psoriasis in a patient with vitiligo. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2017;20(4):232-3. (In Russ.)].
29. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor a therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year «real life» experience. *Joint Bone Spine*. 2015 Jan;82(1):31-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.001. Epub 2014 Oct 11.
30. Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1141-7. doi: 10.1111/bjd.12543.
31. Adenubiovaa E, Arenbergera P, Gkalpakiot P, et al. Psoriasis treatment with adalimumab in clinical practice: long-term experience in a center for biological therapy in the Czech Republic. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep;29(6):579-82. doi: 10.1080/09546634.2018.1425358. Epub 2018 Jan 17.
32. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, et al. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb; 31(2):304-11. doi: 10.1111/jdv.13771. Epub 2016 Jun 21.
33. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013; 227(4):311-5. doi: 10.1159/000354607. Epub 2013 Oct 4.
34. Sandhu K, Kaur I, Kumar B. Psoriasis and vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jul; 51(1):149-50. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.014
35. Burlando M, Muracchioli A, Cozzani E, Parodi A. Psoriasis, Vitiligo, and Biologic Therapy: Case Report and Narrative Review. *Case Rep Dermatol*. 2021 Jul 16;13(2):372-8. doi: 10.1159/000514198. eCollection May-Aug 2021.
36. Anthony N, Bourneau-martin D, Ghamrawi S, et al. Drug-induced vitiligo: A case/non-case study in vigibase®, the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Dec;34(6):736-42. doi: 10.1111/fcp.12558. Epub 2020 Apr 27.
37. Bae JM, Kim M, Lee HH, et al. Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: A 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2018 Apr; 138(4):768-74. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.012. Epub 2017 Nov 23.
38. Mery-Bossard L, Bagny K, Chaby G, et al. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):181-6. doi: 10.1111/jdv.13759. Epub 2016 Jun 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.10.2021/28.11.2021/30.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Эббви». 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 Abbvie. 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.

Руднева Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>

Натарова Э.В. <https://orcid.org/0000-0001-6803-5646>

Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Садунашвили Т.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0927-4492>

Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой

Никишина Н.Ю.¹, Ермолаева Е.В.¹, Меснянкина А.А.¹, Асеева Е.А.¹,
Соловьев С.К.², Исаева Б.Ш.³, Койлубаева Г.М.⁴, Лиля А.М.^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы; ⁴Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;
³Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Толе би, 94; ⁴Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Системная красная волчанка (СКВ) — мультисистемное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и повреждением жизненно важных органов и систем. Несмотря на большие успехи, достигнутые в лечении СКВ, глюкокортикоиды (ГК) остаются одним из основных методов ее терапии. Индекс токсичности ГК является объективным методом оценки нежелательных явлений, связанных с их применением, и в будущих исследованиях может активно использоваться для контроля безопасности различных режимов терапии. Более широкое внедрение данного индекса у пациентов с СКВ позволит оптимизировать подходы к подбору доз ГК, рассматривать более раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов, до развития тяжелых необратимых повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; необратимые повреждения органов; индекс токсичности; глюкокортикоиды.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; Lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Ермолаева ЕВ, Меснянкина АА и др. Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2021;15(6):111–116.
DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-111-116

Objective assessment of the damaging effect of glucocorticoids (toxicity index) in patients with systemic lupus erythematosus

Nikishina N.Yu.¹, Ermolaeva E.V.¹, Mesnyankina A.A.¹, Aseeva E.A.¹, Soloviev S.K.²,
Isaeva B.Sh.³, Koylubayeva G.M.⁴, Lila A.M.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²JSC Group of companies MEDSI, Moscow;
³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; ⁴National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek;
⁵Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia;
³94, Tole Bi street, Almaty 050000, Kazakhstan; ⁴3, Togoloka Moldo street, Bishkek 720040, Republic of Kyrgyzstan;
⁵2/1, Barrikadnaya street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disease characterized by chronic inflammation and damage to vital organs and systems. Despite the great success achieved in the treatment of SLE, glucocorticoids (GC) remain one of the main methods of therapy. The GC toxicity index is an objective method for assessing adverse events associated with their use, and in future studies can be actively used to monitor the safety of various therapy regimens. Wider introduction of this index in the management of patients with SLE will allow to optimize approaches to the selection of GC doses, to consider earlier prescription of biologic disease modifying antirheumatic drugs, before the development of severe irreversible damage.

Key words: systemic lupus erythematosus; irreversible organ damage; toxicity index; glucocorticoids.

Contact: Nina Yurievna Nikishina; Lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Ermolaeva EV, Mesnyankina AA, et al. Objective assessment of the damaging effect of glucocorticoids (toxicity index) in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):111–116.
DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-111-116

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое генерогенное заболевание [1–3], сопровождающееся поражением жизненно важных органов, что приводит к потере продолжительности и качества жизни. Распространенность заболевания выше среди женщин, особенно детородного возраста [1]. До настоящего времени СКВ остается неизлечимым заболеванием, однако на фоне регулярной грамотно подобранной терапии удается снизить уровень смертности и частоту обострений. Несмотря на появление новых препаратов, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему наиболее востребованы в терапии СКВ [4, 5]. С момента появления ГК прошло более 65 лет, за это время их эффективность неоднократно подтверждалась при острых ситуациях и высокой активности заболевания [6, 7]. Однако в последние годы к длительному применению ГК относятся критически из-за его потенциально неблагоприятных последствий — развития серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с необратимыми повреждениями органов (НОП) [8, 9].

К настоящему времени выявлены различные дозозависимые механизмы действия ГК. Геномный путь (трансактивация) запускается при дозах преднизолона (ПЗ) >30 мг/сут [10]. С ним связано большинство НЯ, развивающихся на фоне терапии ГК, а при СКВ — это накопление повреждений [10–13]. Вместе с тем негеномные пути, обладающие более сильным и менее токсичным влиянием, становятся активными при дозах ГК >100 мг/сут [3]. Косвенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СКВ можно использовать более низкие дозы ГК, при этом пульс-терапия метилпреднизолоном является вариантом выбора при обострении заболевания [7, 14, 15]. В клинических и фармакологических исследованиях показано, что безопасная доза ПЗ может составлять до 7,5 мг/сут [2, 16], но эти данные нуждаются в подтверждении.

Частота НЯ при применении ГК точно не установлена [17]. Для ее снижения необходим индивидуальный подход к терапии с учетом имеющихся у пациента факторов риска. Кроме того, сократить использование ГК позволяет внедрение новых иммуномодулирующих препаратов [18, 19]. Но, чтобы определить истинную пользу новых лекарств, нужны инструменты для оценки их стероидсберегающих свойств и способности предотвращать или купировать эффекты, связанные с применением ГК. К сожалению, пока не разработано ни одного надежного метода широкого и точного измерения токсичности ГК [16, 20, 21]. В исследованиях, посвященных этой проблеме, были проанализированы различные комбинации НЯ и их связь с определенными событиями/явлениями [16, 22].

Связь между ГК и повреждениями изучалась несколькими исследовательскими группами. В 1998 г. J.C. Nossent [23] была оценена ассоциация между индексом повреждений (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) и терапией ГК у 90 пациентов с СКВ. Было обнаружено, что средний балл ИП SLICC коррелировал с активностью заболевания и числом обострений, но не с длительностью и интенсивностью терапии ГК. Небольшой размер выборки, географическое положение (Нидерландские Антильские острова) и очень низкая выживаемость когорты (у 62% больных — 10 лет, у 52% — 15 лет) затрудняли обобщение результатов.

В 2000 г. A. Zonana-Nacach и соавт. [11] с помощью модели, зависящей от времени и скорректированной с учетом

пола, расы и возраста на момент установления диагноза, обнаружили связь между кумулятивной дозой ГК и специфическими НОП: остеопоротическими переломами, остеонекрозом, катарактой, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (СД). Последующий анализ выявил ассоциацию кумулятивной дозы ПЗ с остеопоротическими переломами, ишемической болезнью сердца и катарактой, в то время как риск остеонекроза и инсульта соотносился с высокими дозами препарата.

Позже M. Thamer и соавт. [12] создали взвешенную модель, в которой риск накопления повреждений нарастал с увеличением кумулятивной дозы ПЗ даже после корректировки по нескольким переменным, включая исходную активность СКВ. Наблюдение показало, что низкие дозы ПЗ не приводят к существенному увеличению риска НПО. В этой работе не анализировались конкретные подтипы повреждений.

Общепризнано, что вероятность развития НЯ на фоне терапии ГК зависит как от дозы и продолжительности лечения, так и от индивидуальных факторов риска. Гипергликемия/СД, инфекции, изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из наиболее ожидаемых истораживающих состояний, которые могут быть вызваны ГК [24]. Так T. Santiago и J.A. da Silva [25], сравнив лечение ревматоидного артрита (РА) с применением низких доз ГК и без такового, выявили значительное увеличение среднего уровня глюкозы в сыворотке крови у пациентов, получавших ГК. В других исследованиях такие различия не подтверждены.

Приведенные выше данные диктуют необходимость индивидуальной оценки риска развития повреждений при длительной терапии ГК. С этой целью C. Strehl и соавт. [24] предложили дифференцировать группы больных в зависимости от получаемой дозы ГК и имеющихся факторов риска. Авторы пришли к выводу, что при дозе ГК <5 мг/сут обычно имеется приемлемо низкий уровень вреда в отношении гипергликемии/СД, инфекций или изменений МПК. Однако лица с высоким уровнем риска ССЗ, могут нуждаться в профилактических мероприятиях. У больных, принимающих ГК >10 мг/сут, уровень вреда нарастает, независимо от наличия факторов риска, тогда как доза >5 мг/сут, но <10 мг/сут связана с риском, во многом зависящим от индивидуальных факторов.

Распространенным заблуждением является утверждение, что при назначении как высоких (>30 мг/сут в пересчете на ПЗ), так и низких (≤7,5 мг/сут в пересчете на ПЗ) доз ГК НЯ встречаются с одинаковой частотой. В последние годы международная рабочая группа [26] занималась стандартизацией номенклатуры и подготовкой обзора НЯ, связанных с лечением РА низкими дозами ГК [17].

Поскольку ряд осложнений, вызванных ГК, можно предотвратить или вылечить, их идентификация может иметь большое значение в повседневной клинической практике. Следует учитывать, что влияние на развитие НЯ может оказывать основное заболевание. Например, психоэмоциональные нарушения, остеопороз могут быть следствием как лечения ГК, так и активности основного заболевания (СКВ, РА) [27, 28]. Не меньший вклад может вносить сопутствующая патология. Большая продолжительность системных заболеваний сопровождается большей коморбидностью, что может привести к полипрагмазии [29]. К эффек-

Индекс токсичности глюкокортикоидов
Glucocorticoids toxicity index

Композитный список	Комментарии	Баллы	Специальный список
1. ИМТ			
Снижение	Приближение к нормальному диапазону более чем на 2 единицы (норма 18,5–24,9 кг/м²)	-8	Значительное увеличение ИМТ
Нет изменений	Отклонение на ±2 единицы по сравнению с исходным уровнем <i>или</i> ИМТ в пределах нормы	0	
Умеренное увеличение	Увеличение на >2, но <5 единиц по сравнению с верхним пределом нормы (24,9 кг/м²)	21	
Значительное увеличение	Увеличение как минимум на 5, но <8 единиц по сравнению с нормой (24,9 кг/м²)	36	
2. Толерантность к глюкозе			
Улучшение	Снижение уровня HbA1c >10% по сравнению с исходным без увеличения числа лекарств <i>или</i> уменьшение приема лекарств при СД без повышения уровня HbA1c >10% либо уровень HbA1c <5,7%	-8	Диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая невропатия
Нет изменений	Отклонение уровня HbA1c в пределах 10% по сравнению с исходным либо уровень HbA1c <5,7% без изменений в лечении, <i>или</i> увеличение уровня HbA1c >10% по сравнению с исходным при уменьшении приема лекарств, <i>или</i> снижение уровня HbA1c на >10% по сравнению с исходным при увеличении приема лекарств	0	
Ухудшение	Повышение уровня HbA1c от >5,7% до >10% по сравнению с исходным без изменений в приеме лекарств <i>или</i> увеличение числа препаратов для лечения СД с нарастанием уровня HbA1c <10%	32	
Ухудшение, несмотря на лечение	Увеличение уровня HbA1c от >5,7% до >10% по сравнению с исходным при увеличении числа препаратов для лечения СД	44	
3. АД			
Улучшение	Снижение АД >10% по сравнению с исходным без увеличения числа препаратов, кроме случаев, когда исходное САД ≤120 и ДАД ≤85 мм рт.ст. <i>или</i> уменьшение приема лекарств без повышения АД >10%, если исходное САД не ≤120 мм рт. ст. и ДАД ≤85 мм рт. ст.	-10	Неотложная гипертензия, задний обратимый синдром энцефалопатии
Нет изменений	Отклонение АД в пределах 10% по сравнению с исходным либо САД ≤120 мм рт. ст. и ДАД ≤ 85 мм рт. ст. без изменений в приеме лекарств, <i>или</i> повышение САД либо ДАД >10% при уменьшении приема лекарств, <i>или</i> изменение САД или ДАД в сторону улучшения >10% при увеличении приема лекарств	0	
Ухудшение	Повышение АД >10% при САД >120 мм рт. ст., <i>или</i> ДАД >85 мм рт. ст. без изменения препарата, <i>или</i> увеличение приема антигипертензивных средств сопровождается стабильностью либо отсутствием значительных изменений и САД, и ДАД	19	
Ухудшение, несмотря на лечение	Повышение АД >10% при САД >20 мм рт. ст. <i>или</i> ДАД >85 мм рт. ст. на фоне увеличения приема лекарств	44	
4. Липиды			
Снижение уровня	Снижение концентрации ЛПНП >10% по сравнению с исходной и приближение к целевому уровню без увеличения приема лекарств <i>или</i> уменьшение приема лекарств без увеличения уровня ЛПНП >10% либо уровень ЛПНП в пределах целевого	-9	
Отсутствие гиперлипидемии	Уровень ЛПНП в пределах 10% по сравнению с исходным либо в пределах целевого диапазона без изменений в лечении, <i>или</i> повышение содержания ЛПНП >10% при уменьшении приема лекарств, <i>или</i> снижение уровня ЛПНП >10% при увеличении числа лекарств	0	

Композитный список	Комментарии	Баллы	Специальный список
Нарастание гиперлипидемии	Повышение содержания ЛПНП >10% от целевого значения без изменения числа лекарств, или увеличение числа препаратов при изменении уровня ЛПНП <10%	10	
Нарастание гиперлипидемии, несмотря на лечение	Повышение уровня ЛПНП >10% и увеличение приема лекарств	30	
5. МПК			
Увеличение	Увеличение на >3%	-1	Значительное снижение МПК, остеопоротические переломы
Нет изменений	МПК от -3% до +3%	0	
Снижение	Уменьшение на >3%	29	
Стероидная миопатия			
Отсутствие	—	0	Тяжелая стероидная миопатия
Легкая степень	Слабость без функциональных ограничений	9	
Умеренная или более выраженная степень	Слабость с функциональными ограничениями	63	
Поражение кожи			
Отсутствие	—	0	Тяжелая кожная токсичность
Легкой степени	—	8	
Средней степени или выше (умеренная кожная токсичность)	—	26	
Нейропсихическая токсичность			
Отсутствует	—	0	Психоз, ГК-ассоциированная агрессия, другие тяжелые нейропсихические проявления
Легкие симптомы	—	11	
Умеренные или более выраженные симптомы	—	74	
Инфекция			
Отсутствует	—	0	Инфекция IV или V степени
Кандидоз полости рта/вагиналища или неосложненный опоясывающий лишай	—	19	
Инфекция ≥III степени	—	93	
Общий счет — от -36 до 439 баллов			
Эндокринные нарушения	—		Недостаточность надпочечников
ЖКТ	—		ЯБ
Скелетно-мышечные нарушения	—		Аваскулярный некроз, разрыв сухожилия
Офтальмологические симптомы	—		Центральная серозная ретинопатия, повышение внутриглазного давления, задняя субкапсулярная катаракта

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликированный гемоглобин; АД — артериальное давление; САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЯБ — язвенная болезнь.

там ГК можно ошибочно отнести токсичность других препаратов. Помимо этого, взаимодействие между лекарствами способно увеличить риск возникновения НЯ, например, сочетание ГК и НПВП может спровоцировать развитие язвы желудка.

Длительное время предпринимались попытки разработать индекс токсичности ГК (ИТГ), который мог быть использован во всех медицинских дисциплинах для оценки влияния этих препаратов на разные органы и системы.

В 2007 г. междисциплинарным комитетом EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были сформулированы 10 рекомендаций по безопасному применению ГК при ревматических заболеваниях. В них был сделан акцент на необходимости предоставления пациентам полной информации о данной терапии и особенностях приема препаратов, а также на минимизации дозы при достижении низкой активности или ремиссии заболевания, постоянном мониторинге и профилактике НЯ [30].

Позже были опубликованы рекомендации по мониторингу НЯ при применении низких доз ГК как в клинических испытаниях, так и в повседневной практике [21].

Снижение токсичности должно быть основным принципом терапии ГК. Выбор препарата, его начальная и поддерживающая дозы, длительность применения должны определяться с учетом активности заболевания, факторов риска и индивидуальной чувствительности. В связи с этим важным шагом является разработка ИТГ, предназначенного для количественной оценки токсичности и сравнения безопасности разных доз и режимов применения ГК. Предложенный группой экспертов ИТГ представляет собой комбинированный показатель, состоящий из двух взаимодополняющих инструментов — составного и специального списков. Составной, или композитный, список предназначен для определения общих токсических эффектов различных кумулятивных доз ГК в течение периода наблюдения. Специальный список учитывает редкие поражения, представляющие угрозу для здоровья (см. таблицу) [31].

Выбор разделов для составного ИТГ был основан на следующих принципах:

- 1) >5% вероятность возникновения у пациента токсических эффектов на фоне терапии ГК;
- 2) независимость признаков;

3) равнозначность признаков (несколько проявлений токсичности ГК могут быть объединены при условии, что они находятся в одной клинической области и эквивалентны по степени токсичности);

4) токсичность, скорее всего, связана с эффектом терапии ГК, чем с самой болезнью;

5) токсичность вряд ли будет результатом терапии ГК до включения в исследование (например, остеопоротический перелом);

6) измерения обычно не требуют инвазивных процедур или визуализации.

Проявления токсичности ГК, которые не соответствовали перечисленным критериям, но считались значимыми и не были связаны с основным или сопутствующими заболеваниями, были включены в специальный список.

В результате в составной ИТГ вошли 9 доменов и 31 пункт; в специальный список — 11 доменов и 23 пункта (см. таблицу). Параметры были сгруппированы по клиническим областям в порядке возрастания токсичности, так что у конкретного пациента в каждой области мог учитываться только один из них. Такие изменения, как атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, не внесены в ИТГ, поскольку они могут быть проявлением коморбидного состояния или последствиями основного заболевания. Из составного ИТГ были исключены 14 элементов, требующих визуального подтверждения, кроме МПК.

В 2019 г. группа российских исследователей [32] предложила модифицированный комбинированный ИТГ ГК (МКИТ ГК). Анализ данных показал, что МКИТ ГК коррелирует с кумулятивной дозой (позволяя установить ее критический уровень), длительностью лечения и возрастом больных, что является основанием для дальнейшего изучения возможности его применения в клинической практике для оценки, прогнозирования и предупреждения НЯ.

Таким образом, ИТГ — объективный метод оценки НЯ, вызванных ГК, в связи с чем в будущих исследованиях он может использоваться для контроля безопасности различных режимов терапии. Более широкое внедрение данного индекса у пациентов с СКВ позволит оптимизировать подходы к увеличению доз ГК, рассматривать более раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов, не допуская развития тяжелых необратимых повреждений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Connelly K, Morand EF, Hoi AY. Asian ethnicity in systemic lupus erythematosus: an Australian perspective. *Intern Med J*. 2013 Jun;43(6):618-24. doi: 10.1111/imj.12070.
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359.
3. Yen EY, Singh RR. Brief report: lupus-an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Aug;70(8):1251-5. doi: 10.1002/art.40512. Epub 2018 Jun 27.
4. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410. Epub 2012 Jan 23.
5. Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):S4. doi: 10.1186/ar3919.
6. Buttgeriet F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3408-17. doi: 10.1002/art.20583.
7. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410.
8. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Mar;20(2):131-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f51031.
9. Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2011 Oct;33(10):1413-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009.
10. Kirschke E, Goswami D, Southworth D, et al. Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles. *Cell*. 2014 Jun 19;157(7):1685-97. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.038.
11. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O.
12. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent

- organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828.
13. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.
14. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol*. 2012 Nov;39(11):2111-7. doi: 10.3899/jrheum.120537.
15. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Jun;32(6):370-7. doi: 10.1053/sarh.2002.50003.
16. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul;63(7):797-803. doi: 10.1136/ard.2003.014050.
17. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):285-93. doi: 10.1136/ard.2005.038638.
18. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
19. Fortunet C, Maillefert JF. Comment on: tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):751-2. doi: 10.1093/rheumatology/keu468.
20. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Mar;20(2):131-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f51031.
21. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1913-9. doi: 10.1136/ard.2009.124958.
22. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3371-80. doi: 10.1002/art.21421.
23. Nossent JC. SLICC/ACR Damage Index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus: changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy, and prognosis. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):654-9.
24. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916.
25. Santiago T, da Silva JA. Safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: evidence from recent clinical trials. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):57-65. doi: 10.1159/000362726. Epub 2014 Sep 12.
26. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):718-22. doi: 10.1136/ard.61.8.718.
27. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: cognitive function, mood, and self-report. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):998-1003.
28. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2035-45. doi: 10.1002/art.1780391213.
29. Treharne GJ, Douglas KM, Iwaszko J, et al. Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. *Musculoskeletal Care*. 2007 Dec;5(4):175-90. doi: 10.1002/msc.112.
30. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157.
31. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):543-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210002.
32. Лебедева ВВ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ. Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):26-30. [Lebedeva VV, Muravyev YuV, Glukhova SI. Evaluation of the modified combined glucocorticoid toxicity index in rheumatoid arthritis: Preliminary data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):26-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.09.2021/1.11.2021/4.11.2021

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.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Ермолаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5238-3644>

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

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

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Исаева Б.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

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

Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие

Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В обзоре представлен анализ терапевтического действия при остеоартрите (ОА) оригинального комплексного инъекционного препарата Алфлутоп (биоактивного концентрата мелких морских рыб), являющегося одним из наиболее широко используемых симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA) в России. Он стимулирует пролиферацию хондроцитов, активирует синтез внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ингибирует гиалуронидазу, окислительный стресс и активность внеклеточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и ИЛ8 *in vitro*.

Приведены результаты проспективных клинических исследований, которые демонстрируют способность Алфлутопа замедлять рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов (тормозить сужение суставной щели, рост остеофитов и повышать внутрисуставную концентрацию гиалуроновой кислоты), а также восстанавливать подвижность тазобедренных суставов при его локальном введении в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины. Комбинированная терапия с применением Алфлутопа приводит к активации репаративных процессов и значимому клиническому улучшению у пациентов с посттравматическим ОА, а также замедляет прогрессирование хондродегенерации по данным магнитно-резонансной томографии. Новый режим введения Алфлутопа при ОА коленного сустава (по 2 мл через день, №10) может повышать приверженность пациентов терапии.

Представленные в обзоре результаты клинических исследований доказывают структурно-модифицирующее действие Алфлутопа при ОА различной локализации и обосновывают его широкое использование при данном заболевании в ревматологической, травматологической и ортопедической практике.

Ключевые слова: Алфлутоп; биоактивный концентрат рыб; остеоартрит; структурно-модифицирующее действие; SYSADOA.

Контакты: Ирина Борисовна Беляева; belib@mail.ru

Для ссылки: Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. Современная ревматология. 2021;15(6):117–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123

Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action

Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

41, Kirochnaya street, St. Petersburg 191015, Russia

The review presents an analysis of the therapeutic effect in osteoarthritis (OA) of the original complex injectable drug Alflutop (bioactive concentrate of small marine fish), which is one of the most widely used symptomatic slow acting drugs (SYSADOA) in Russia. It stimulates the proliferation of chondrocytes, activates the synthesis of the extracellular matrix by modulating transforming growth factor β (TGF β), inhibits hyaluronidase, oxidative stress and the activity of extracellular expression of proinflammatory cytokine genes — interleukin (IL) 1 β , IL6 and IL8 *in vitro*.

The results of prospective clinical studies are presented, which demonstrate the ability of Alflutop to slow down the X-ray progression of OA of the knee joints (inhibit the narrowing of the joint space, the growth of osteophytes and increase the intra-articular concentration of hyaluronic acid), as well as restore the mobility of the hip joints when it is locally introduced into the zone of pathological changes in the articular lip of the acetabulum. Combined therapy with Alflutop leads to activation of reparative processes and significant clinical improvement in patients with post-traumatic OA, and also slows down the progression of chondrodegeneration according to magnetic resonance imaging. The new Alflutop administration regimen for knee OA (2 ml every other day, №10) can increase patient adherence to therapy.

The results of clinical studies presented in the review prove the structural-modifying effect of Alflutop in OA of various localization and substantiate its widespread use in this disease in rheumatological, traumatological and orthopedic practice.

Key words: *Alflutop; bioactive fish concentrate; osteoarthritis; structural and modifying action; SYSADOA.*

Contact: *Irina Borisovna Belyaeva; belib@mail.ru*

For reference: *Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):117–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123*

Остеоартрит (ОА) — хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание суставов, которое характеризуется деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща с последующим ремоделированием тканей сустава, развитием краевых остеофитов и сопровождается болевым синдромом, нарушением функциональной активности и ухудшением качества жизни больных [1]. ОА встречается у 12–15% населения и является ведущей причиной нетрудоспособности, особенно у лиц пожилого возраста [2]. Результаты современных исследований показывают, что развитие ОА опосредовано сложным взаимодействием целого комплекса неблагоприятных факторов, среди которых ведущую роль играет возраст. По мере увеличения продолжительности жизни населения в развитых странах быстро растет количество больных ОА [3]. Пропорционально этой динамике повышается значение проблемы ОА для здравоохранения и экономики.

Полагают, что во многом развитие ОА связано с особенностями современного образа жизни, характеризующегося снижением физической активности и изменением структуры питания и, как следствие, резким увеличением числа людей с избыточной массой тела [4]. Ожирение обуславливает не только избыточную нагрузку на суставы и нарушение их биомеханики, но и увеличение выработки адипокинов и провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии ОА [5]. Нарушения биомеханики опорно-двигательного аппарата, нередко играют ключевую роль в возникновении ОА, они могут быть вызваны также врожденными дефектами и травматическими повреждениями суставов [6].

Перечисленные факторы связаны с формированием метаболического синдрома, включающего, помимо ожирения, дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию [7]. В свою очередь, отдельные компоненты метаболического синдрома могут способствовать возникновению и прогрессированию ОА.

При ОА наблюдается поражение всех тканей сустава, включая суставной хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость и капсулу, а также периартикулярных тканей [8]. ОА развивается вследствие нарушения баланса катаболических и анаболических процессов в суставном хряще, связанного с локальными воспалительными изменениями. Эти изменения сопровождаются выработкой провоспалительных цитокинов, стимулирующих синтез катаболических ферментов, включая матриксные металлопротеиназы, опосредующие деструкцию тканей сустава [9]. В число наиболее значимых для патогенеза ОА воспалительных медиаторов входят интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ6 [10]. Они активируют большое количество сигнальных путей, запускающих основные патогенетические реакции. Частью этого процесса является выработка хемокинов, опосредующих миграцию в пораженный сустав воспалительных клеток, что приводит к дальнейшему увеличению продукции провоспалительных факторов.

Локальная выработка провоспалительных цитокинов не только усугубляет дегенеративные изменения тканей сустава, но и служит ключевым фактором возникновения болевых ощущений. Их формирование во многом связано с увеличением содержания ФНО α . Его концентрация в суставах при ОА коррелирует с интенсивностью боли и функциональной недостаточностью [11]. Ткани сустава, включая синовиальную оболочку, суставной хрящ, мениски и субхондральную кость, также являются мишенью для нейропептидов. Сенсорные нейропептиды играют заметную роль в развитии воспалительного процесса. В сочетании с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и уменьшением содержания факторов, поддерживающих регенерацию, они могут способствовать прогрессированию болезни.

Дегенеративные изменения тканей сустава при ОА отчасти обусловлены нарушением их иннервации и выработкой нейропептидов [12]. Сенсорные нейротрансмиттеры имеют критическое значение для регуляции трофики тканей, во многом определяя их функциональные возможности и поддержание гомеостаза. Они модулируют свойства суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочки как в норме, так и при патологических изменениях.

Дальнейшее изучение особенностей патогенеза ОА может способствовать разработке более корректных схем лечения разных стадий заболевания и разных групп пациентов.

В настоящее время одним из важнейших компонентов патогенетической терапии ОА считаются симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Были получены убедительные доказательства их структурно-модифицирующего эффекта при длительном применении у больных ОА [13–24].

Одним из наиболее хорошо изученных и широко применяемых в нашей стране SYSADOA является Алфлутоп (биоактивный концентрат мелких морских рыб). В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Наличие в составе Алфлутопа хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата позволяет использовать этот препарат в рамках обновленного алгоритма лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины, рекомендованного в 2020 г. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) [25].

В экспериментальных исследованиях было показано, что структурно-модифицирующий эффект биоактивного концентрата мелких морских рыб при ОА может быть свя-

зан с ингибированием экспрессии протеаз, ответственных за каскад деградаций ядерного белка агрекана (экспрессия мРНК ADAMTS4); увеличением синтеза агрекана и гиалуронана (активация экспрессии мРНК гиалуронан-синтазы, HAS1), а также с активацией основного регулятора транскрипции SOX9, ответственного за предотвращение деградаций внеклеточного матрикса. Кроме того, этот препарат способен сдерживать прогрессирование болезни за счет стимуляции пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ингибирования гиалуронидазы и окислительного стресса [26, 27].

Экспериментальные данные, демонстрирующие способность Алфлутопа воздействовать на различные звенья патогенеза ОА, подтверждаются результатами ряда клинических исследований.

Так, в одной из ранних работ сравнивалась эффективность двух курсов внутримышечного (в/м, №21), внутрисуставного (в/с, №5–6) и комбинированного (в/м + в/с) применения Алфлутопа у больных ОА [28]. Пациенты контрольной группы получали препараты Фибс и алоэ. При всех вариантах назначения Алфлутопа он существенно превосходил по эффективности препараты сравнения и обеспечивал значительное уменьшение интенсивности боли. В этой работе отмечено повышение внутрисуставной концентрации гиалуроновой кислоты в группе Алфлутопа в отличие от контрольной группы. По данным сравнительного исследования L. Olariu и соавт. [29], биоактивный концентрат мелких морских рыб сдерживает разрушение протеогликанов матрикса и увеличивает синтез агрекана.

Л.И. Алексеева и соавт. [30, 31] изучали структурно-модифицирующее действие Алфлутопа в двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании, в котором 90 пациентов получили с интервалом в 6 мес четыре последовательных курса этого препарата (по 20 в/м инъекций, основная группа) или физиологического раствора (контрольная группа). Сужение суставной щели было отмечено у 42,5% больных контрольной группы и в 4 раза реже (в 11,8% случаев) регистрировалось в основной группе. Аналогичные различия зафиксированы после 2 лет наблюдения в основной и контрольной группах при сопоставлении числа остеофитов: их формирование выявлено у 27 и 72% пациентов соответственно. Под влиянием Алфлутопа содержание маркеров костной и хрящевой деструкции — конечного телопептида коллагена II типа (СТХII) и олигомерного пептида хряща (COMP) — изменялось относительно исходных показателей значительно меньше, чем в контроле. Через 3 мес лечения в основной группе прослеживалась тенденция к снижению концентрации СТХII, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградаций суставного хряща. У больных, получавших плацебо, содержание СТХII не отличалось от исходного, а уровень COMP нарастал.

Для повышения приверженности пациентов терапии может быть использован новый режим введения Алфлутопа (по 2 мл через день, №10). Эффективность такой схемы лечения изучалась в многоцентровом исследовании у 130 больных ОА коленных суставов (КС), которым назначали Алфлутоп в новом и стандартном режимах. При введении препарата по 2 мл через день был получен такой же эффект, как и при использовании стандартной схемы с ежедневными инъекциями [32]. Через 2 мес после начала лечения динами-

ка индексов WOMAC боль, скованность и функция, а также ответ по критериям Международной исследовательской организации OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials — оценка исходов ревматоидного артрита в клинических исследованиях) / Международного общества по изучению остеоартрита — OARSI (Osteoarthritis Research Society International) в основной и контрольной группах существенно не различались.

Самое продолжительное исследование эффективности Алфлутопа проводилось в течение 5 лет и было посвящено оценке его влияния на рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов (КС) [33]. В этом исследовании пациенты основной группы (n=64) дважды в год получали биоактивный концентрат мелких морских рыб: сначала в виде в/с (№5), а затем в виде в/м (№20) инъекций. Пациентам контрольной группы (n=140) назначали стандартное лечение — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и физиотерапию (магнитотерапия, лазеротерапия). По данным рентгенографии КС длительное применение Алфлутопа обеспечивало замедление прогрессирования структурных изменений: сужение суставной щели в медиальном отделе тибеофemorальной области в группе Алфлутопа происходило гораздо медленнее, чем в контрольной группе. Наиболее значимые различия отмечались через 5 лет наблюдения.

Для лечения ОА тазобедренных суставов (ТБС) была разработана методика локального направленного введения лекарственных средств в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины [34]. Больных наблюдали в течение 18 мес после локального введения Алфлутопа. При оценке результатов, помимо клинической симптоматики, учитывали данные УЗИ. После курса лечения у всех больных наряду с купированием болевого синдрома существенно уменьшились размеры кист хрящевой губы и показатели плотности фиброзно-хрящевого кольца (на 10 ± 1 усл. ед.). В сыворотке крови и моче снизилось содержание продуктов распада коллагена и выявлялись метаболические изменения, указывающие на уменьшение резорбции и увеличение формирования костной ткани. При этом уменьшение интенсивности боли сопровождалось сокращением длительности приема НПВП в 3 раза (с 24 до 8 дней).

Ранее мы изучили возможность применения Алфлутопа у больных с посттравматическим ОА КС (n=61) [35, 36]. Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе использовался НПВП (эторикоксиб в дозе 60 мг/сут), во 2-й — курсы в/м инъекций Алфлутопа, в 3-й — в/с инъекции гиалуроновой кислоты. Дизайн исследования включал 6 визитов (исходно, через 3, 6, 12, 24 и 36 мес), во время которых оценивались выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) в покое и при ходьбе, а также функциональная активность суставов по WOMAC.

Для определения влияния лечения на хрящевую ткань всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) КС до, через 12 и 36 мес после терапии. Это исследование включало использование методики цветового T2-картирования и измерения времени T2-релаксации области медиальных мышечков бедренной и большеберцовой костей, отражающее количество свободных молекул воды в структуре хряща [37, 38] (рис. 1). В отличие от обычных изображений, получаемых при стандартных импульсных последовательностях, картирование



Рис. 1. МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани (T2-MAP): а — стандартная сагиттальная проекция КС и выбор исследуемого фрагмента тибioфemorального сегмента хряща; б — сагиттальные срезы¹

Fig. 1. MRI with color T2-mapping of cartilage tissue (T2-MAP): а — standard sagittal projection of the knee and selection of the studied fragment of the tibiofemoral cartilage segment; б — sagittal slices

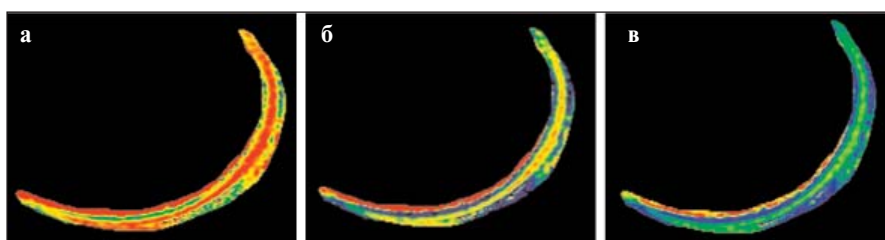


Рис. 2. МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани (сагиттальные срезы) у пациентов с ОА КС. Состояние хряща: а — на фоне терапии эторикоксибом; б — на фоне терапии гиалуронатом натрия; в — на фоне терапии Алфлутопом

Fig. 2. MRI with T2 color mapping of cartilage tissue (sagittal sections) in patients with knee osteoarthritis. The articular cartilage conditions: а — during therapy with etoricoxib; б — during therapy sodium hyaluronate therapy; в — during therapy with Alflutop

чувствительно к изменениям в химическом составе и структуре хряща. Оно включает проведение исследования с последующей реконструкцией и построением цветовых карт и диаграмм. В среднем продолжительность подобной программы на томографе 3,0 Т составляет 4–7 мин. Время T2-релаксации является показателем гидрофильности ткани суставного хряща и структурных изменений коллагенового матрикса, так как этот параметр зависит от степени гидратации и биохимического состава ткани. T2-релаксация отражает способность молекул к перемещению и межмолекулярному энергетическому воздействию в хрящевом матриксе и напрямую опосредовано микроскопической подвижностью системы. В неизменном суставном хряще большая часть воды находится в связанном состоянии с окружающими макромолекулами, что обуславливает низкую интенсивность МР-сигнала в последовательностях с длинным временем эхо (TE), т. е. на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ). Нарушение структуры протеогликано-коллагенового комплекса влечет за собой уменьшение микровязкости и увеличение содержания несвязанной жидкости в матриксе. В результате повышается гидрофильность хряща, что сопровождается увеличением времени T2-релаксации. Физико-технические параметры T2-картирования хряща КС представлены в табл. 1.

По нашим данным, время T2-релаксации составляет около 27–29 мс для неизмененного хряща и около 31–34 мс для участков хондромалиции.

Преимущество МР-T2-картирования суставного хряща состоит в том, что эта методика является полностью неинвазивной и не требует введения контрастных веществ. T2-картирование суставного хряща может являться дополнением к стандартному объему импульсных последовательностей и обладает высокой диагностической способностью для верификации ранних этапов формирования ОА КС.

К 6 мес у обследованных всех трех групп наблюдалось значимое снижение индекса WOMAC. У пациентов, получавших эторикоксиб, к концу исследования сохранилась тенденция к уменьшению показателя WOMAC, однако, не достигшая статистической значимости по сравнению с 12-м месяцем наблюдения. В группах больных, которым вводили Алфлутоп или гиалуронат натрия, уменьшение индекса WOMAC продолжилось и оказалось значимым к 12 мес на-

блюдения; при этом в группе Алфлутопа оно было более выраженным по сравнению с группами эторикоксиба и гиалуроната натрия (рис. 2). При проведении МРТ-контроля в группе пациентов, получавших биоактивный концентрат мелких морских рыб, не выявлено значимых различий во времени T2-релаксации на 12-м и 36-м месяцах наблюдения (табл. 2).

Представленные данные позволили сделать вывод о том, что комбинированная терапия с применением Алфлутопа приводит к значимому клиническому улучшению у пациентов с посттравматическим ОА, а так-

же замедляет прогрессирование хондродегенерации по данным МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани [36].

Распространенность ОА в популяции продолжает расти, что делает эту патологию суставов серьезной медико-социальной проблемой. При изучении патогенеза ОА было показано, что его развитие сопровождается хроническим воспалением с вовлечением всех тканей сустава. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, играют ведущую роль в развитии процессов дегенерации тканей сустава, способствуя прогрессированию ОА. Лечение ОА может давать более благоприятные результаты при раннем назначении адекватной терапии. Поэтому особое значение должно придаваться ранней диагностике, позволяющей своевременно начать терапию ОА с использованием нефармакологических и фармакологических методов. Предпочтение отдается комплексной терапии, включающей препараты, способные сдерживать прогрессирование болезни. Одним из наиболее изученных препаратов данной группы является Алфлутоп. За последние 25 лет было проведено более 37 клинических исследований Алфлутопа в реальной клинической практике (в том числе два двойных слепых плацебо-контролируемых), в которых изучались его эффективность и безопасность при различных заболеваниях суставов и позвоночника более чем у 3676 пациентов.

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mj.ima-press.net

Приведенные в настоящем обзоре результаты клинических исследований Алфлутопа демонстрируют не только его значимую клиническую эффективность, но и структурно-модифицирующее действие, обеспечивающее замедление процессов дегенерации хрящевой ткани, что нашло отражение в национальных рекомендациях по лечению ОА. Результаты проспективных клинических исследований продемонстрировали способность препарата сдерживать рентгенологическое прогрессирование ОА КС (тормозить сужение суставной щели, рост остеофитов) и повышать внутрисуставную концентрацию гиалуроновой кислоты, а так-

Таблица 1. Физико-технические параметры T2 картирования хряща КС [38]
Table 1. Physicotechnical parameters of T2 mapping of knee joint cartilage [38]

Параметр	T2-ВИ
TR (Timerepetition), мс	1500
TE (Timeecho), мс	8,8; 17,6; 26,5; 35,3; 44,1; 52,9; 61,8; 70,6
Flipangle, °	90
rBW (receiverbandwidth), кГц	31,3
Поле обзора (FOV), см	16
Матрица, мм	320×192
Толщина срезов, мм	1,0
Расстояние между срезами, мм	1,5

Таблица 2. Динамика времени T2-релаксации на фоне терапии посттравматического ОА КС в трех группах пациентов (M±σ)
Table 2. Dynamics of T2-relaxation time during therapy of posttraumatic knee osteoarthritis in three groups of patients (M±σ)

Показатель	1-я группа (эторикоксиб)	2-я группа (Алфлутоп)	3-я группа (гиалуронат натрия)
Время T2-релаксации, мс:			
исходно	33,3±10,4	31,3±10,2	32,9±11,8
через 12 мес	47,1±10,1*	34,7±11,4	41,2±10,6*
через 36 мес	52,1±12,0*	36,5±8,97	46,41±9,63*

*p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

же уменьшать болевой синдром и восстанавливать подвижность ТБС при локальном направленном введении в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины. Большой практический интерес могут представлять активация репаративных процессов и значимое клиническое улучшение у пациентов с посттравматическим ОА при проведении комбинированной терапии с применением Алфлутопа, а также замедление прогрес-

сирования хондродегенерации по данным МРТ, зафиксированное при использовании этого препарата.

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА различной локализации, что служит основанием для его широкого использования при данном заболевании в ревматологической, травматологической и ортопедической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Трофимова АС, Трофимов ЕА. Остеоартрит. Санкт-Петербург: Издательство СЗГМУ; 2017. 48 с.
[Lila AM, Trofimova AS, Trofimov EA. Osteoarthritis [Osteoarthritis]. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU; 2017. 48 p.]
2. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-нот; 2021. 696 с.
[Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izdanie* [Clinical rheumatology. A guide for doctors. 3rd edition]. Moscow: E-noto; 2021. 696 p.]
3. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9332-6. doi: 10.1073/pnas.1703856114.
4. Reyes C, Leyland KM, Peat G, et al. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1869-75. doi: 10.1002/art.39707.
5. Misra D, Fielding RA, Felson DT, et al. Risk of Knee Osteoarthritis With Obesity, Sarcopenic Obesity, and Sarcopenia. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):232-7. doi: 10.1002/art.40692.
6. Poulsen E, Goncalves GH, Bricca A, et al. Knee osteoarthritis risk is increased 4-6 fold after knee injury — a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019 Dec;53(23):1454-63. doi: 10.1136/bjsports-2018-100022.
7. Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Nov;14(11):674-81. doi: 10.1038/s41584-018-0073-x.
8. Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):51-9. doi: 10.1056/NEJMc1903768.
9. Molnar V, Matisic V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
10. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1β signaling in osteoarthritis — chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019 Jan;53:212-23. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
11. Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121-8.
[Olyunin YA, Nikishina NY. Osteoarthritis: key links of pathogenesis and modern means of pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121-8. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-121-128
12. Grässel S, Muschter D. Peripheral Nerve Fibers and Their Neurotransmitters in Osteoarthritis Pathology. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 28;18(5):931. doi: 10.3390/ijms18050931.
13. Lila A.M., Denisov L.N., Zotkin E.G., et al. Pharmacological management of

- osteoarthritis with a focus on symptomatic slow-acting drugs recommendations from leading russian experts. *J Clin Rheumatol*. 2020 Jul 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507. Online ahead of print.
14. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС и др. Медикаментозное и немедикаментозное лечение остеоартрита тазобедренного сустава в период беременности. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019;11(1):13-20. [Trofimov EA, Mazurov VI, Melnikov ES, et al. Medical and non-drug treatment of osteoarthritis of the hip joint during pregnancy. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2019;11(1):13-20. (In Russ.)].
15. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Трофимова АС. Влияние различных комбинированных медикаментозных методов лечения на клинические проявления гонартроза и показатели Т-2 картирования хряща. Доктор.Ру. 2017;(10):53-6. [Mazurov VI, Trofimov EA, Trofimova AS. The effect of various combined drug treatments on clinical manifestations of gonarthrosis and indicators of T-2 mapping of cartilage. *Doctor.ru*. 2017;(10):53-6. (In Russ.)].
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI 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.
17. Мазуров ВИ, Лесняк ОМ. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Lesnyak OM. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.].
18. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;(6):641-53. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Russian clinical practice: A consensus statement of leading Russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;(6):641-53. (In Russ.)].
19. 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 Rheumatol*. 2020;72(2):220-33. doi:10.1002/art.41142
20. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
21. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, et al. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 2;10:431. doi: 10.3389/fendo.2019.00431. eCollection 2019
22. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):48-52. (In Russ.)].
23. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24
24. Ibarra-Goyen-Roteta N, Mateos Del Pino M, Gutierrez-Ibarluzea I, et al. Variability in the prescription of drugs with uncertain effectiveness. The case of SYSADOA in the Basque Country. *GMS Health Technol Assess*. 2018 Nov 5;14:Doc01. doi: 10.3205/hta000130. eCollection 2018
25. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп): 25 лет в России — исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(7):6-12. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Application of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop preparation): 25 years in Russia — research and practical conclusions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):6-12. (In Russ.)].
26. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017;1(1):26-30. [Belyaeva IB, Mazurov VI. Modern possibilities of pathogenetic therapy of osteoarthritis at the molecular-cellular level. *Russky meditsinskii zhurnal. Meditsinskoye obozrenie*. 2017;1(1):26-30. (In Russ.)].
27. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-24. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
28. Гроппа Л, Мынзату И, Карасова М и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):26-9. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Effectiveness of Alflutop in patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):26-9. (In Russ.)].
29. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates «in vitro» relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017;6(1):82-99.
30. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптом-модифицирующее действие препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
31. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 2. Evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].
32. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности

препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019; 13(3):51-9.

[Aleksieva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3): 51-9. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59]

33. Светлова МС. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). Медицинский совет. 2017;(1S):108-12.

[Svetlova MS. Radiological progression of osteoarthritis of the knee joints against the background of long-term treatment with Alflutop (5-year follow-up). *Meditsinsky sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.)).]

34. Сазонова НВ, Мальцева ЛВ, Лунева СН

и др. Опыт локального направленного введения препаратов-хондропротекторов в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины при коксартрозе. Лечащий врач. 2021;(1):34-6.

[Sazonova NV, Maltseva LV, Luneva SN, et al. Experience of local targeted administration of chondroprotective drugs in the area of pathological changes of the articular lip of the acetabulum in coxarthrosis. *Lechashiy vrach*. 2021;(1):34-6. (In Russ.)).]

35. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019;(6):44-9.

[Trofimov EA, Mazurov VI, Melnikov ES. Combined drug therapy of posttraumatic gonarthrosis. *Terapia*. 2019;(6):44-9. (In Russ.)).]

36. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза: данные трехлетнего проспективного исследования. Терапия. 2021;(4):155-61.

[Trofimov EA, Mazurov VI. Combined drug therapy of posttraumatic gonarthrosis: data from a three-year prospective study. *Terapia*. 2021;(4):155-61. (In Russ.)).]

37. Трофимова АС, Трофимов ЕА, Кахели МА. Лучевая диагностика остеоартрита. Лучевая диагностика и терапия. 2016; (3):25-32. [Trofimova AS, Trofimov EA, Kakheli MA. Radiation diagnosis of osteoarthritis. *Luchevaya diagnostika i terapia*. 2016;(3):25-32. (In Russ.)).]

38. Мазуров ВИ, Трофимова АС. Применение методики цветового картирования хрящевой ткани для оценки эффективности терапии остеоартрита. Вестник Новгородского государственного университета. 2016;(6):44-8.

[Mazurov VI, Trofimova AS. Using the color mapping of cartilage to assess the effectiveness of osteoarthritis treatment. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;(6):44-8. (In Russ.)).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.09.2021/30.10.2021/1.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Biotechnos. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Беляева И.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>

Роль жирных кислот при воспалении, атеросклерозе, метаболических нарушениях и подагре

Громова М.А.¹, Цурко В.В.^{1,2}, Кисляк О.А.¹, Киселева Е.В.³

¹Кафедра факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²кафедра общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³лаборатория функциональных полимерных систем и композитов ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

Жирные кислоты (ЖК) присутствуют в организмах всех видов и играют важную роль в энергетическом обмене. Длина и количество двойных связей в ЖК фосфолипидов мембран определяют вязкость, активность транспортных систем и ферментов, а также восприимчивость к перекисному окислению липидов. В обзоре рассмотрено влияние свободных ненасыщенных ЖК с короткой и длинной цепями на различные воспалительные механизмы, включая атеросклероз. Показано, что ЖК могут снижать активацию эндотелия и влиять на метаболизм эйкозаноидов. На примере подагры рассмотрена новая модель фундаментальных факторов, определяющих вариативность сроков, степени и продолжительности острых воспалительных реакций при отложениях кристаллов уратов в тканях, при которых ЖК играют важную роль. В будущем изучение ЖК позволит расширить представления о патофизиологии хронического воспаления при различных заболеваниях, метаболических нарушениях и атеросклерозе и разработать новые стратегии лечения.

Ключевые слова: жирные кислоты; микробиота; воспаление; метаболические нарушения; атеросклероз; подагра.

Контакты: Маргарита Александровна Громова; margarita-gromov@mail.ru

Для ссылки: Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Киселева ЕВ. Роль жирных кислот при воспалении, атеросклерозе, метаболических нарушениях и подагре. Современная ревматология. 2021;15(6):124–129. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-124-129

Role of fatty acids in inflammation, atherosclerosis, metabolic disorders and gout

Gromova M.A.¹, Tsurko V.V.^{1,2}, Kislyak O.A.¹, Kiseleva E.V.³

¹Department of faculty therapy, Medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

²Department of General Medical Practice of the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ³Laboratory of Functional Polymer Systems and Composites, N.N. Semenov Federal Research Center for chemical physics, Moscow

¹1, Ostrovitianov street, Moscow 117997, Russia; ²8, Trubetskaya street, building 2, Moscow 119991, Russia;

³4, Kosygina street, Moscow 119334, Russia

Fatty acids (FA) are present in all types of organisms and play an important role in energy metabolism. The length and number of double bonds in the FA of membrane phospholipids determine the viscosity, the activity of transport systems and enzymes, and also the susceptibility to lipid peroxidation. The review discusses the influence of free unsaturated FAs with short and long chains on various inflammatory mechanisms, including atherosclerosis. It has been shown that FAs can reduce endothelial activation and affect the metabolism of eicosanoids. A new model of fundamental factors determining the variability of the timing, degree and duration of acute inflammatory reactions in the deposition of urate crystals in tissues, in which FAs play an important role is considered, using gout as an example. In the future, the study of FAs will expand the understanding of the pathophysiology of chronic inflammation in various diseases, metabolic disorders and atherosclerosis and enable the development of new treatment strategies.

Key words: fatty acids; microbiota; inflammation; metabolic disorders; atherosclerosis; gout.

Contact: Margarita Alexandrovna Gromova; margarita-gromov@mail.ru

For reference: Gromova MA, Tsurko VV, Kislyak OA, Kiseleva E.V. Role of fatty acids in inflammation, atherosclerosis, metabolic disorders and gout. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(6):124–129. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-124-129

Жирные кислоты (ЖК) — это карбоновые кислоты, которые присутствуют в организмах всех видов и играют важную роль в энергетическом обмене, отвечая за структуру и

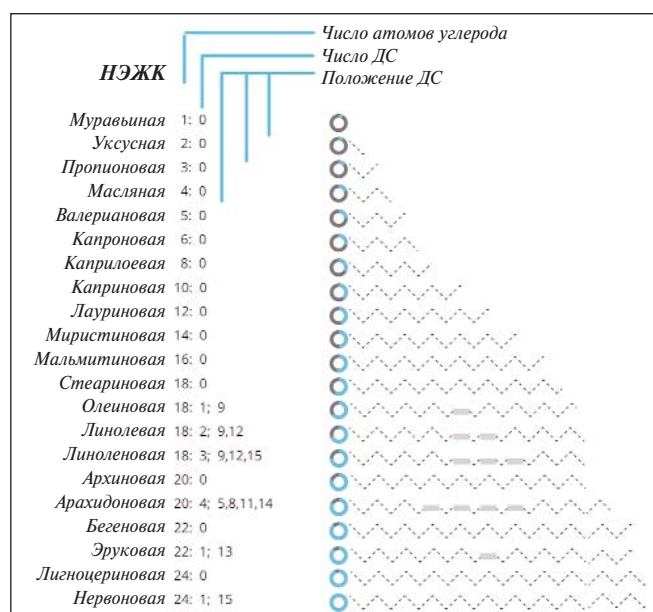
функции клеточных мембран, активность многих ферментов. ЖК классифицируют по длине, насыщенности и ненасыщенности (наличию двойных — ДС — и тройных связей),

четному и нечетному содержанию атомов углерода, а также по линейным и разветвленным конфигурациям [1, 2].

ЖК с числом атомов углерода от 2 до 6 считаются короткоцепочечными (свободные жирные кислоты короткоцепочечные, СЖККЦ; см. рисунок). У высших растений и животных ЖК образуют в основном длинные цепи, состоящие из четного числа атомов углерода, что обусловлено биосинтезом этих соединений из С2-предшественников [3].

Многие ЖК имеют одну или несколько ДС и поэтому называются ненасыщенными, или неэстерифицированными (НЭЖК). НЭЖК встречаются в составе липидов чаще, чем насыщенные, которые не содержат ДС и тройных связей. Число атомов углерода в НЭЖК липидов может быть разным, но преобладают кислоты с 18 и 20 атомами углерода (см. рисунок) [1, 4].

НЭЖК — являются маркером обмена липидов (жиров) в организме человека. Когда жиры начинают использоваться в качестве источника энергии, они, прежде всего, должны быть доставлены из жировой ткани в другие клетки. В этом случае жиры транспортируются в виде свободных ЖК. Концентрация НЭЖК в плазме крови в покое равна 15 мг/дл, что составляет лишь 0,45 г ЖК во всем объеме циркулирующей крови. Хотя количество ЖК, присутствующих в крови, невелико, скорость их кругооборота огромна: половина циркулирующих в плазме крови ЖК обновляется в течение 2–3 мин. Концентрация НЭЖК в плазме крови, определяемая с помощью другой системы измерений, составляет от 100 мкмоль/л до 1 ммоль/л, и их уровень в большой степени зависит от времени суток. После каждого дневного приема пищи уровень НЭЖК в плазме падает, так как в норме инсулин подавляет липолиз жировых клеток, в результате которого и образуются НЭЖК. В ночное время концентрация НЭЖК в плазме возрастает. К этим нормальным суточным колебаниям уровня НЭЖК приспосабливаются почти все ткани, что принято называть хорошим «метаболическим здоровьем» [1–4].



НЭЖК, входящие в состав липидов
NEFA in the lipids' structure

СЖККЦ

Бактериальная флора кишечника и СЖККЦ. В кишечном тракте человека насчитывается до 100 триллионов (1×10^{14}) микробов, включая бактерии, грибы и вирусы, все вместе они составляют кишечную микробиоту. Взаимодействие между микробиотой и хозяином влияет на иммунологический гомеостаз, а нарушение этого взаимодействия связано с различными воспалительными заболеваниями [5].

У человека СЖККЦ вырабатываются из пищевых волокон и устойчивых крахмалов, которые не могут разлагаться пищеварительными ферментами в результате ферментации микробиотой слепой и толстой кишок [6].

СЖККЦ физиологически влияют на приток крови к слизистой оболочке толстой кишки, абсорбцию жидкости и электролитов, вегетативную нервную систему и секрецию гормонов кишечника. Исследования показали, что концентрация СЖККЦ составляет 70–140 ммоль/л в проксимальном отделе толстой кишки и 20–70 ммоль/л в ее дистальном отделе. Более распространен ацетат, за ним следуют пропионат и бутират. Оценка соотношений СЖККЦ чрезвычайно затруднительна, поскольку их выработка зависит от различных типов субстратов для ферментации. Помимо этого, использование в большинстве исследований СЖККЦ образцов фекалий, полученных путем абсорбции, может не отражать фактические условия в кишечнике. Почти все СЖККЦ проходят через воротную вену из капилляров толстой кишки и достигают печени. В периферической крови здорового взрослого человека концентрация ацетата составляет 100–150 мкмоль/л, пропионата 4–5 мкмоль/л и бутирата 1–3 мкмоль/л, что значительно ниже, чем в кишечном тракте [7, 8].

Рецепторы СЖККЦ. Обнаружено, что несколько рецепторов СЖККЦ связаны с G-белками (GPR). Среди них GPR41 и GPR43 были переименованы в рецепторы свободных ЖК — FFAR3 и FFAR2 соответственно. FFAR3 связаны с ожирением и энергетическим гомеостазом, тогда как FFAR2 — с хемотаксисом и активацией клеток. GPR109A (известный также как рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2, HCA2) участвует в гомеостазе обычных Т-клеток (Treg) в толстой кишке и метаболизме жиров в жировых тканях. Недавно было сообщено о новом рецепторе СЖККЦ, обонятельном рецепторе Olfr78, который регулирует секрецию гормонов и артериальное давление (АД) [9, 10].

СЖККЦ и Т-клетки. СЖККЦ координируют поляризацию и индукцию Т-клеток. Пропионат подавляет пролиферацию лимфоцитов, индуцированную митогенами, и сдерживает иммунную реакцию Th1-типа в стимулированных мононуклеарных клетках периферической крови человека. Бутират тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов, а также вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, но не первичных макрофагов [11, 12].

Соединения, действующие как ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), участвуют в экспрессии цитокинов в Т-клетках и индукции Treg-клеток и могут быть эффективными средствами лечения воспалительных заболеваний. СЖККЦ способствуют поляризации наивных CD4+ Т-клеток в эффекторные клетки Th1 и Th17, продуцирующие интерлейкин (ИЛ) 17, интерферон γ и/или ИЛ10. Таким образом, СЖККЦ, особенно бутират и пропионат, играют важную роль в дифференцировке Т-клеток и иммунной регуляции воспаления [13, 14].

СЖККЦ и нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Хемотаксис нейтрофилов активируется медиаторами воспаления: фактором некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ17 и др., а также хемокинами. СЖККЦ влияют на их жизнеспособность. Пропионат и бутират ингибируют продукцию ФНО α нейтрофилами в присутствии липополисахарида. В свою очередь, при высоких концентрациях СЖККЦ (20 ммоль/л) увеличивает секрецию ИЛ8, ИЛ6, ИЛ1 и ИЛ1 β нейтрофилами, а при более низких концентрациях СЖККЦ (0,02–2,0 ммоль/л) цитокины не вырабатываются. Кроме того, СЖККЦ продуцируют и высвобождают активные формы кислорода, а также оксида азота, вызывая фагоцитоз нейтрофильных бактерий. Таким образом, СЖККЦ оказывают как стимулирующее, так и подавляющее действие на нейтрофилы [15].

Важной мишенью для СЖККЦ являются моноциты и макрофаги. В экспериментах с человеческими моноцитами СЖККЦ (0,2–20 ммоль/л) снижали продукцию ФНО α и хемотаксического белка 1 моноцитов (MCP1) и увеличивали уровень простагландина E_2 (PGE $_2$). Считается, что в основе подавления активности ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) лежат те же механизмы, что и в случае с нейтрофилами [16].

СЖККЦ и атеросклероз. Атеросклероз связан с накоплением липидов и воспалением в стенке артерий, что вызывает нестабильность атероматозных бляшек и образование окклюзионного тромбоза и приводит к острым сердечно-сосудистым событиям. Существуют связи между иммунитетом, микробиотой кишечника и воспалительным состоянием, известным как атерогенез [17].

X.S. Li и соавт. [18] показали, что у мышей и человека метаболиты кишечных микробов, триметиламин (ТМА) и N-оксид триметиламина (ТМАО) обладают проатерогенным эффектом. Уровень ТМАО в плазме крови позволяет прогнозировать риск инфаркта миокарда, инсульта, необходимость реваскуляризации, а также смертность в течение последующих периодов наблюдения за пациентами с болью в груди и острым коронарным синдромом.

K. Kasahara и соавт. [19] обнаружили, что микробиота может регулировать гомеостаз холестерина посредством метаболизма желчных кислот при гиперхолестеринемии. Р.М. Руан и соавт. [20] установили, что изменения в составе микробиома кишечника у мышей с дефицитом аполипопротеина Е, которые получали пищу с высоким содержанием жиров, приводили к повышению концентрации ацетата или бутирата в слепой кишке и снижению концентрации холестерина в сыворотке крови.

В других работах было показано, что ишемическая болезнь сердца связана с нарушением состава микробиоты кишечника, которая в дальнейшем может стать диагностическим маркером данной патологии [21].

Следовательно, использование СЖККЦ, пребиотиков или пробиотиков для улучшения состава кишечной микробиоты может предотвратить метаболические нарушения и острые сердечно-сосудистые события.

СЖККЦ и метаболические нарушения. Доказано, что ожирение связано с изменениями относительной численности двух доминирующих бактериальных типов — *Firmicutes* и *Bacteroides*. Пищевые волокна способствуют улучшению метаболизма — контролю массы тела и уровня глюкозы [22].

Диета с высоким содержанием пропионата снижала экспрессию печеночных генов и белков липогенных ферментов и приводила к уменьшению концентрации триглицеридов в печени у мышей, получавших пищу с высокой концентрацией жиров. Установлено, что добавление в рацион ферментируемых пищевых волокон инулина значительно увеличивало концентрации ацетата, пропионата и бутирата в сыворотке крови здоровых добровольцев через 4–6 ч после еды. Помимо этого, инулин значительно увеличивал концентрацию глюкагоноподобного пептида 1 и снижал уровень грелина в плазме крови через 30 мин и 4,5 и 6 ч после еды. Таким образом, изменения состава микробиоты могут влиять на ожирение, метаболизм глюкозы и липидов, регулируя потребление пищи [23, 24].

Ненасыщенные ЖК с длинной цепью (полиненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК)

Существует два семейства ПНЖК: омега 3 (n-3) и омега 6 (n-6) ЖК. Они различаются расположением последней ДС относительно метильного конца молекулы. Организм человека может вырабатывать почти все ЖК, за исключением линолевой (C18: 2n-6, предшественник n-6 ряда ЖК) и α -линолевой (C18: 3n-3, предшественник n-3 ряда ЖК) кислот. Эти две ПНЖК носят название «незаменимые жирные кислоты» [2].

Эндогенная конверсия (удлинение и десатурация) исходных предшественников C18 ПНЖК приводит к синтезу аналогов с более длинной цепью, таких как эйкозапентаеновая (ЕРА) и докозагексаеновая (ДНА) кислоты в семействе n-3 и дигомо- α -линолевая и арахидоновая кислоты в семействе n-6 [1, 3].

ПНЖК и сердечно-сосудистые заболевания. Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия являются наиболее важными и частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Изменение состава ЖК мембран эритроцитов, ранний индикатор развития АГ и липидных нарушений, который проявляется задолго до изменений липопротеинов плазмы. Уменьшение количества незаменимых ПНЖК может вызвать увеличение вязкости мембран, активацию синтеза провоспалительных эйкозаноидов и повышенную чувствительность гладкомышечных клеток стенок артерий к воздействию вазоконстрикторов. Этим объясняется большой интерес к изучению спектра липидов эритроцитов у больных АГ и дислипидемией [26].

Показано, что ежедневное потребление 3–4 г n-3 ПНЖК снижает концентрацию триацилглицерина в сыворотке крови у человека на 25–30%. В то же время такое же потребление ПНЖК не влияет на уровень общего холестерина, но увеличивает концентрацию липопротеинов низкой плотности на 5–10%, а липопротеинов высокой плотности на 1–3% [27].

Благодаря положительной антитромботической, липидснижающей и проэндотелиальной функциональной активности n-3 ПНЖК играют важную роль в атерогенезе у человека. Напротив, их антиаритмогенный эффект был продемонстрирован только *in vitro* и в экспериментах на животных, поскольку подтверждение в исследованиях с участием человека ограничено отсутствием надежных физиологических показателей или биомаркеров для количественной оценки антиаритмического потенциала [28].

Подагрическое воспаление: что делает его таким разнообразным?

Эндогенные и экзогенные медиаторы. Острый подагрический артрит является «ранним индуцированным врожденным иммунным ответом» с периодическим, рецидивирующим недолговечным «аутовоспалением» и отсутствием иммунной защиты от повреждающего действия кристаллов моноурата натрия (МУН) и цитокинстимулированных нейтрофилов. Недавние исследования подтвердили новую гипотетическую модель, описывающую роль факторов, сдерживающих развитие приступа подагры или способствующих его купированию, а также других параметров, усиливающих или иным образом регулирующих воспалительный фенотип. По сути, врожденный иммунитет «пересекается» с такими составляющими, как питание, метаболизм и фагоцитоз, чтобы формировать реакцию хозяина на отложенные кристаллы уратов [29–31].

Первый сигнал активаторов инфламмасы NLRP3. Экзогенные первые сигнальные активаторы инфламмасы NLRP3, индуцированные диетой, включают ПНЖК (пальмитат), после задействования Toll-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4), и вызывают высвобождение больших количеств ИЛ1 β ; они также характеризуются всплесками системных уровней СЖККЦ (ацетата). Взаимодействие свободных ЖК с TLR2 в синергии с кристаллами МУН приводит к возникновению воспалительной реакции. Выбросы ацетата могут резко возрасть (например, в 20 раз) после приема алкоголя. Повышенный уровень ацетата, который передается через рецептор GPR43, связанный с G-белком, может способствовать ассоциации обострений подагры с высоким уровнем потребления алкоголя [32, 33].

Новые диетические факторы. Известно благоприятное влияние потери веса, связанной с умеренным ограничением калорий/углеводов и повышенным пропорциональным потреблением белка и ненасыщенных жиров, на уровни мочевой кислоты и липопротеинов в сыворотке крови при подагре [34]. Недавно было высказано предположение, что концентрация EPA и DHA омега 3 ПНЖК в сыворотке крови обратно пропорциональна риску частых обострений подагры. Омега 3 ПНЖК, включая EPA, DHA и другие члены семейства, притупляют NLRP3-опосредованную активацию каспазы 1 и высвобождение ИЛ1 β в ответ на МУН и прочие агонисты. Кроме того, кетогенная диета с существенным ограничением углеводов подавляет экспериментальное подагрическое воспаление, вызванное β -гидроксипропаном (БГБ), у мышей, а также у приступов подагры у человека независимо от возраста. Таким образом, БГБ, будучи альтернативным метаболическим «топливом», также является противовоспалительной молекулой и может служить средством лечения подагры [35, 36].

О нарушении кишечного микробиома при подагре сообщалось несколькими исследователями. Анализа фекального материала у пациентов с подагрой показал истощение численности *Faecalibacterium prausnitzii*, оказывающих противовоспалительное действие за счет продукции бутирата, и различия в нескольких метаболитах, модулирующих воспаление (например, повышенное содержание сукцината, которое приводит к увеличению уровня ИЛ1 β) [37, 38].

A.T. Vieira и соавт. [39] наблюдали снижение активации инфламмасы NLRP3 и интенсивности боли, а также выра-

женности воспалительных реакций, включая приток нейтрофилов и высвобождение хемокинов, после введения кристаллов МУН в коленные суставы свободных от микробов мышей, имевших пониженное содержание СЖККЦ и/или дефицит *GPR43*. У свободных от микробов мышей *in vivo* воспалительные реакции, вызванные кристаллами МУН, разрешались после введения ацетата с питьевой водой. СЖККЦ могут способствовать миграции нейтрофилов *in vitro*. Было предположено, что комменсальная микробиота формирует способность хозяина реагировать на зависимый от инфламмасы острый воспалительный стимул вне кишечника.

При экспериментальном подагрическом воспалении у мышей диета с высоким содержанием клетчатки не предотвращала развития воспалительной реакции, но способствовала более быстрому разрешению приступа, вызванного кристаллами уратов. Эти результаты были имитированы введением ацетата, которое было эффективным даже после инъекции кристаллов МУН в коленный сустав и при самом высоком уровне воспалительной реакции. Таким образом, ацетат парадоксальным образом влияет на воспалительную реакцию при экспериментальной подагре [40].

ПНЖК, подагра и коморбидность

Результаты многочисленных клинических исследований показали, что ведущей причиной смерти больных подагрой являются кардиоваскулярные нарушения. Важным фактором, определяющим риск развития сердечно-сосудистых осложнений, служит АГ. Одним из патогенетических механизмов развития АГ у больных подагрой может быть нарушение жирно-кислотного статуса. Повышенные концентрации ПНЖК оказывают многоплановое неблагоприятное воздействие на ряд метаболических процессов: разобщение окислительного фосфорилирования, угнетение активности митохондриальных ферментов, нарушение трансдукции инсулинового сигнала, ингибирующего перенос АТФ. Энергетический дефицит может вызывать ограничение транспортно-трофического обеспечения сосудистой стенки, итогом которого будет развитие АГ [41].

Между тем работы, посвященные изучению содержания ПНЖК, состояния системы адениловых нуклеотидов в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ, практически отсутствуют. Н.Н. Кушаренко и А.В. Говорин [42] проанализировали содержание ПНЖК и макроэргических фосфатов в крови у больных первичной подагрой, страдающих АГ, и без таковой. У пациентов с первичной подагрой, независимо от наличия или отсутствия АГ, зафиксированы существенные сдвиги в состоянии субстратного и энергетического метаболизма.

В ранее проведенном нами исследовании, в котором изучались нарушения липидного обмена у больных АГ и хронической подагрой (n=87, средний возраст 55,4 $\pm$ 12,3 года) показано, что течение подагры на фоне АГ было более тяжелым, чем при нормальном АД. Дополнительно методом озонирования был определен уровень ненасыщенности липидов сыворотки крови, который зависит от индекса ДС (ДС-индекс). У здоровых людей ДС-индекс липидов сыворотки крови составляет 260 $\pm$ 20 у. е. Его увеличение или уменьшение являлось признаком патологии. Обнаружено, что у всех пациентов с подагрой, независимо от наличия или отсутствия АГ, ДС-индекс был снижен. Однако у больных без АГ он равнялся 229 у. е, что указывало на незначи-

тельные нарушения липидного обмена, а у пациентов с сочетанием подагры с АГ — 167 у. е., и это свидетельствовало о глубоких нарушениях липидного обмена. Полученные данные позволили сделать вывод, что ДС-индекс может быть дополнительным критерием лабораторной диагностики нарушений липидного обмена и оценки общего состояния пациентов для определения тактики лечения.

Заключение

ЖК могут подавлять воспаление за счет уменьшения миграции и пролиферации иммунных клеток, уменьшения выработки многих цитокинов и индукции апоптоза, т. е.

оказывают противовоспалительное действие. Однако заметные изменения их концентрации в крови или различных тканях приводят к иммунологическому и метаболическому дисбалансу. Можно предположить, что определение концентрации ЖК будет полезно для профилактики хронических заболеваний и разработки подходов к их терапии.

До сих пор было проведено не так много исследований ЖК. Дальнейшие работы в этом направлении послужат углубленному пониманию патофизиологии хронического воспаления при различных заболеваниях, метаболических нарушениях и атеросклерозе, что будет способствовать разработке новых стратегий лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahmad MU. Fatty Acids. Chemistry, Synthesis, and Applications. 1st edition. Academic Press and AOCS Press; 2017. 600 p.
- Холл ДжЭ. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. 2-е издание. Москва: Логосфера; 2018. 1328 с. [Hall JE. *Meditsinskaya fiziologiya po Gaitonu i Kholllu* [Guyton and Hall Medical Physiology]. 2nd edition. Moscow: Logosfera; 2018. 1328 p.].
- Северин ЕС, Алейникова ТЛ, Осипов ЕВ, Силаева СА. Биологическая химия. Москва: МИА; 2008. 364 с. [Severin ES, Aleinikova TL, Osipov EV, Silaeva SA. *Biologicheskaya khimiya* [Biological chemistry]. Moscow: MIA; 2008. 364 p.].
- Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr*. 2014 Sep;2(5):443-63. doi: 10.1002/fsn3.121. Epub 2014 Jun 29.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):56-64. doi: 10.1038/nature18846.
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987 Oct;28(10):1221-7. doi: 10.1136/gut.28.10.1221.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2;165(6):1332-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813. Epub 2012 Jun 6.
- Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*. 2003 Jul 11;278(28):25481-9. doi: 10.1074/jbc.M301403200. Epub 2003 Apr 23.
- Fleischer J, Bumbalo R, Bautze V, et al. Expression of odorant receptor Olfr78 in enteroendocrine cells of the colon. *Cell Tissue Res*. 2015 Sep;361(3):697-710. doi: 10.1007/s00441-015-2165-0. Epub 2015 Mar 28.
- Maier E, Kurz K, Jenny M, et al. Food preservatives sodium benzoate and propionic acid and colorant curcumin suppress Th1-type immune response in vitro. *Food Chem Toxicol*. 2010 Jul;48(7):1950-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.042. Epub 2010 May 11.
- Bailon E, Cueto-Sola M, Utrilla P, et al. Butyrate in vitro immune-modulatory effects might be mediated through a proliferation-related induction of apoptosis. *Immunobiology*. 2010 Nov;215(11):863-73. doi: 10.1016/j.imbio.2010.01.001. Epub 2010 Jan 13.
- Felice C, Lewis A, Armuzzi A, et al. Review article: selective histone deacetylase isoforms as potential therapeutic targets in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):26-38. doi: 10.1111/apt.13008. Epub 2014 Nov 4.
- Li MO, Rudensky AY. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function. *Nat Rev Immunol*. 2016 Apr;16(4):220-33. doi: 10.1038/nri.2016.26.
- Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016 Apr 22;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17. eCollection 2016 Apr.
- Cox MA, Jackson J, Stanton M, et al. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5549-57. doi: 10.3748/wjg.15.5549.
- Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2017 Jul 1;24(7):660-72. doi: 10.5551/jat.RV17006. Epub 2017 May 27.
- Li XS, Obeid S, Klingenberg R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):814-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehw582.
- Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in Atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2017 Mar;58(3):519-28. doi: 10.1194/jlr.M072165. Epub 2017 Jan 27.
- Ryan PM, London LE, Bjorndahl TC, et al. Microbiome and metabolome modifying effects of several cardiovascular disease interventions in apo-E-/-mice. *Microbiome*. 2017 Mar 13;5(1):30. doi: 10.1186/s40168-017-0246-x.
- Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2017 Jan;32(1):39-46. doi: 10.1007/s00380-016-0841-y. Epub 2016 Apr 28.
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1744-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913. Epub 2014 Dec 10.
- Weitkunat K, Schumann S, Nickel D, et al. Importance of propionate for the repression of hepatic lipogenesis and improvement of insulin sensitivity in high-fat diet-induced obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Dec;60(12):2611-21. doi: 10.1002/mnfr.201600305. Epub 2016 Aug 30.
- Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010 Feb;35(1):9-16. doi: 10.1139/H09-119.
- Dessi M, Noce A, Bertucci P, et al. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated fatty acids. *ISRN Inflamm*. 2013 May 12;2013:191823. doi: 10.1155/2013/191823.
- Новгородцева ТП, Кантур ТА, Караман ЮК и др. Изменение состава жирных кислот в липидах эритроцитов при арте-

- риальной гипертензии, ассоциированной с дислипидемией. Липиды в здоровье и болезнях. 2011;(10):18.
- [Novgorodtseva TP, Kantur TA, Karaman YuK, et al. Changes in the composition of fatty acids in erythrocyte lipids in arterial hypertension associated with dyslipidemia. *Lipidy v zdorov'e i boleznyakh*. 2011;(10):18. (In Russ.)].
27. De Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. *Br J Pharmacol*. 2009 Sep;158(2):413-28. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00189.x. Epub 2009 May 5.
28. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 8;58(20):2047-67. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.063.
29. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med*. 2017 Aug 18;15(1):158. doi: 10.1186/s12916-017-0922-5.
30. Schett G, Schauer C, Hoffmann M, Herrmann M. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000046. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000046. eCollection 2015.
31. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):163-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366.
32. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*. 2010 Jan 15;327(5963):296-300. doi: 10.1126/science.1184003.
33. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3237-48. doi:10.1002/art.27667.
34. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):539-43. doi: 10.1136/ard.59.7.539.
35. Abhishek A, Valdes AM, Doherty M. Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case control study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):784-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208767. Epub 2015 Dec 29.
36. Goldberg EL, Asher JL, Molony RD, et al. β -Hydroxybutyrate Deactivates Neutrophil NLRP3 Inflammasome to Relieve Gout Flares. *Cell Rep*. 2017 Feb 28;18(9):2077-2087. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.004.
37. Cleophas MC, Crisan TO, Lemmers H, et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):593-600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206258. Epub 2015 Jan 14.
38. Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Front Microbiol*. 2017 Feb 21;8:268. doi: 10.3389/fmicb.2017.00268. eCollection 2017.
39. Vieira AT, Galvao I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J Leukoc Biol*. 2017 Jan;101(1):275-84. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR. Epub 2016 Aug 5.
40. Маркелова ЕИ, Барскова ВГ, Ильина АЕ, Насонов ЕЛ. Значение суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):61-6. [Markelova EI, Barskova VG, Il'ina AE, Nasonov EL. The importance of daily monitoring of blood pressure in the diagnosis of arterial hypertension in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(1):61-6. (In Russ.)].
41. Цветкова МВ, Хирманов ВН, Зыбина НН. Роль неэстерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):93-103. [Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zybyina NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(1):93-103. (In Russ.)].
42. Кушнаренко НН, Говорин АВ. Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):190-5. [Kushnarenko NN, Govorin AV. Clinical implication of fatty acid changes in patients with primary gout associated with arterial hypertension. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012;8(2):190-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.06.2021/26.10.2021/30.10.2021

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.

Громова М.А. <http://orcid.org/0000-0002-3757-058X>

Цурко В.В. <http://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

Кисляк О.А. <http://orcid.org/0000-0002-2028-8748>

Киселева Е.В. <http://orcid.org/0000-0003-0381-8695>