

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбозов 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

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

2022;16(1)

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

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов 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. Тестемичану, 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 содержа-
ние 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. 2022;16(1):1–116

Подписано в печать 12.02.2022

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
a b s t r a c t
d a t a b a s e

2022;16(1)

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 of Thromboinflammation, 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

E.A. Taskina, PhD, Senior Research Fellow, Department of Metabolic bone and Joint diseases, 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

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

Ингибиторы Янус-киназ в терапии псориатического артрита	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В., Лиля А.М.

Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 1	14
---	----

Лилля А.М., Дубинина Т.В., Древалль Р.О., Лапишина С.А., Заботина А.Н.

Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации	20
---	----

Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные)	26
---	----

Меликова Н.А., Филатова Е.Г., Лилля А.М.

Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов	32
--	----

Мартынова А.В., Попкова Т.В., Алексанкин А.П., Гряднева Г.И.,

Герасимова Е.В., Горбунова Ю.Н., Лилля А.М.

Динамика Т- и В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами	38
---	----

Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А., Саллянова Е.П.

Прогнозирование эффективности терапии метотрексатом по базальной экспрессии гена АМР-активируемой протеинкиназы в крови больных ревматоидным артритом	46
---	----

Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Чикина М.Н., Паневин Т.С.

Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования	52
---	----

Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Акмалова К.А., Созаева Ж.А.,

Качанова А.А., Созаева М.С.-Х., Болиева Л.З., Гришина Е.А., Сычев Д.А.

Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на CYP2C8, PTGS1 и PTGS2	60
--	----

Крылов М.Ю., Каледя М.И., Гусева И.А., Коновалова Н.В., Варламов Д.А.

Ассоциация полиморфизма rs7574865 G/T гена STAT4 с ювенильным началом системной красной волчанки	68
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Абдулганьева Д.И., Шамсутдинова Н.Г., Гайбарян А.А.

COVID-19-ассоциированный ангиит: обзор литературы и описание клинического случая	73
--	----

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

Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов — миф или реальность?	77
--	----

ОБЗОРЫ

Мусатов И.Д., Раденска-Лоповок С.Г., Егорова О.Н., Коломейчук А.А.

Морфологические особенности лобулярного панникулита при системной красной волчанке и дерматомиозите	84
---	----

Дубинина Т.В., Деминя А.Б.

Методы лучевой диагностики как инструмент мониторинга аксиального спондилоартрита в реальной клинической практике	91
---	----

Олюнин Ю.А., Шендригин И.Н.

Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита	97
---	----

Полещук Е.Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н.

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями	103
--	-----

Лилля А.М., Чучалин А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А.

Важные аспекты терапии остеоартрита в период пандемии COVID-19	108
--	-----

ЮБИЛЕЙ

.....	115
-------	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Janus kinase inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Pereverzina N.O., Kruglova L.S., Korotaeva T.V., Lila A.M.

Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 1	14
---	----

Lila A.M., Dubinina T.V., Dreval R.O., Lapshina S.A., Zabolotina A.N.

Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation	20
---	----

Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S.

Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data)	26
---	----

Melikova N.A., Filatova E.G., Lila A.M.

Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: features of pain syndrome, impact on disease activity and quality of life of patients	32
---	----

Martynova A.V., Popkova T.V., Aleksankin A.P.,

Gridneva G.I., Gerasimova E.V., Gorbunova Yu.N., Lila A.M.

Dynamics of T- and B-lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis, receiving biological disease-modifying antirheumatic drugs	38
--	----

Chetina E.V., Demidova N.V., Markova G.A., Salyanova E.P.

Predicting the effectiveness of methotrexate therapy based on basal expression of the AMP-activated protein kinase gene in the blood of patients with rheumatoid arthritis	46
--	----

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Glukhova S.I., Chikina M.N., Panevin T.S.

Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study	52
---	----

Denisenko N.P., Abdullaev Sh.P., Akmalova K.A., Sozaeva Zh.A.,

Kachanova A.A., Sozaeva M.S.-Kh., Bolieva L.Z., Grishina E.A., Sychev D.A.

Structure of the distribution of genetic determinants of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian population: focus on CYP2C8, PTGS1 and PTGS2	60
---	----

Krylov M.Yu., Kaleda M.I., Guseva I.A., Konovalova N.V., Varlamov D.A.

Association of rs7574865 G/T polymorphism of STAT4 gene with juvenile onset of systemic lupus erythematosus	68
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Abdulganieva D.I., Shamsutdinova N.G., Gaibaryan A.A.

COVID-19-associated angitis: literature review and case report	73
--	----

Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Nikishina N.Yu., Aseeva E.A., Lila A.M.

Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids – myth or reality?	77
--	----

REVIEW

Musatov I.D., Radenska-Lopovok S.G., Egorova O.N., Kolomeichuk A.A.

Morphological features of lobular panniculitis in systemic lupus erythematosus and dermatomyositis	84
--	----

Dubinina T.V., Demina A.B.

Radiologic methods as a tool for monitoring axial spondyloarthritis in real clinical practice	91
---	----

Olyunin Yu.A., Schendrigin I.N.

Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis	97
---	----

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

Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the quality of life of patients with rheumatic diseases	103
--	-----

Lila A.M., Chuchalin A.G., Torshin I.Yu., Gromova O.A.

Important aspects of osteoarthritis therapy during the COVID-19 pandemic	108
--	-----

ANNIVERSARY

.....	115
-------	-----

Ингибиторы Янус-киназ в терапии псориатического артрита

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

В статье представлен анализ данных литературы о применении новой группы таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) ингибиторов Янус-киназ (Janus kinase, JAK) — тофацитиниба (ТОФА) и упадацитиниба (УПА) — при псориатическом артрите (ПсА). Результаты проведенных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований и длительных наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности использования ТОФА и УПА в лечении пациентов с ПсА, резистентных к синтетическим БПВП и ингибиторам фактора некроза опухоли α . Полученные к настоящему времени сведения позволяют рекомендовать ингибиторы JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к терапии ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб; упадацитиниб; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ в терапии псориатического артрита. Современная ревматология. 2022;16(1):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-7-13

Janus kinase inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis

Loginova E. Yu., Korotaeva T. V.

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

The article presents an analysis of literature data on the use of a new group of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Janus kinase (JAK) inhibitors — tofacitinib (TOFA) and upadacitinib (UPA) — in psoriatic arthritis (PsA). The results of randomized placebo-controlled clinical trials and long-term observational studies indicate the high efficacy and safety of using TOFA and UPA in the treatment of patients with PsA who are resistant to synthetic DMARDs and tumor necrosis factor- α inhibitors. The information obtained so far allows us to recommend JAK inhibitors as a new pathogenetic approach to the treatment of PsA.

Key words: psoriatic arthritis; Janus kinase inhibitors; tofacitinib; upadacitinib; targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs.

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-7-13

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с разнообразными проявлениями, включающими периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей [1, 2]. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни (КЖ) и социальную адаптацию больных.

В соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [3] целью терапии ПсА являются достижение ремиссии или минимальной активности всех клинических проявлений заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза), предотвращение структурного повреждения, нормализация функции и поддержание наилучшего КЖ пациентов.

Лечение ПсА заключается в последовательном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов внутрисуставно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП),

главным образом метотрексата (МТ), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия: ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и интерлейкинов (ИЛ) 12/23, ИЛ17 и ИЛ23 [1, 3–5].

Применение ГИБП, особенно в сочетании со стратегией «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), значительно улучшило клинические и рентгенологические исходы ПсА. Инициация терапии ГИБП при раннем ПсА позволила хотя бы 1 раз в течение 24 мес наблюдения достигнуть ремиссии по индексам DAS (Disease Activity Score) и DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) у 82 и 79% пациентов, а минимальной активности болезни (МАБ) — у 82%. Однако примерно в 20% случаев на фоне ГИБП добиться ремиссии не удалось, а в 15% наблюдалось обострение заболевания по DAS/DAPSA, которое развилось в среднем через 1 год лечения в связи с ускользанием эффекта [6]. Развитие вторичной неэффективности в связи с накоплением нейтрализующих антител, свойственное некоторым ГИБП, главным образом

иФНОα, нередко является причиной смены терапии. Замечено, что примерно треть пациентов с ПсА, ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС) никогда не достигают ремиссии, несмотря на применение ГИБП, а частота «безлекарственной» ремиссии не превышает 10–15% [7–9].

В связи с этим сохраняется потребность в новых таргетных лекарственных средствах, эффективно воздействующих на все основные клинические проявления ПсА.

Новым перспективным направлением фармакотерапии ПсА является создание низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы — Янус-киназы (Janus kinase, JAK) [10, 11]. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие ингибиторов JAK (иJAK) основано на блокировании активации JAK-сигнального пути, состоящего из четырех рецепторов цитокинов: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK 2 (Tyrosine Kinase 2) и 7 факторов транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), регулирующего синтез более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН) и факторов роста [10, 12]. иJAK характеризуются быстрым развитием противовоспалительного эффекта после их назначения и прекращением действия на фоне отмены, что связано с обратимой блокадой аденозинтрифосфат-связывающего участка JAK. Селективность данных препаратов проявляется в избирательном блокировании определенных JAK-рецепторов цитокинов. Все иJAK блокируют JAK1/JAK2-зависимые цитокины, среди которых ИЛ6, ИФНγ, и JAK1/TYK2-сигнализацию, отвечающую за ИЛ10, ИФНα [13].

иJAK классифицируются как пероральные тсБПВП, к которым относятся тофацитиниб (ТОФА), упацицитиниб (УПА) и барицитиниб (БАРИ). Для лечения активного ПсА в Российской Федерации зарегистрированы два ингибитора JAK — ТОФА и УПА.

ТОФА является наиболее изученным представителем этого класса препаратов, эффективность которого показана при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Он первым из иJAK был одобрен для лечения РА [14] и ПсА [15–17], а затем и АС [18–21].

ТОФА преимущественно ингибирует передачу сигналов через JAK1 и JAK3 и в меньшей степени через JAK2. После перорального приема ТОФА быстро (в течение 24 ч) выводится из кровяного русла, около 70% препарата метаболизируется печенью, 30% выводится с мочой. Предполагают, что ТОФА метаболизируется главным образом печеночными ферментами — цитохромом CYP3A4 и менее активно CYP2C19 [22].

В соответствии с международными и российскими рекомендациями ТОФА применяется для лечения активного ПсА при недостаточной эффективности сБПВП и ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, а также как альтернатива ГИБП (рекомендации по лечению ПсА American College of Rheumatology, ACR) [3, 4, 23].

Эффективность ТОФА при ПсА была изучена в двух рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ) фазы III под общим названием OPAL Broaden [24] и OPAL Beyond [25]. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности ТОФА у больных ПсА, резистентных к сБПВП (OPAL Broaden) и иФНОα (OPAL Beyond), в отношении всех основных клинических проявлений заболевания (псориаза, артрита, дактилита, энтезита и

спондилита) со значимым улучшением КЖ пациентов [26]. Было установлено, что по влиянию на основные клинические проявления ПсА ТОФА сопоставим с иФНОα адалимумабом (АДА) [24] и, как и иФНОα, ингибиторы ИЛ12/23, ИЛ17, обладает способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений [25, 27]. При оценке динамики общего счета Sharp (van der Heijde-modified Total Sharp Score, mTSS), модифицированного для ПсА, через 12 мес у 91–98% больных, получавших ТОФА, а также АДА, не отмечено деструкции суставов [28].

В 12-месячное РПКИ OPAL Broaden было включено 422 бионаивных пациента с активным ПсА и недостаточным ответом на сБПВП. Участники были рандомизированы в четыре группы: ТОФА 5 мг 2 раза в день; ТОФА 10 мг 2 раза в день; АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед и плацебо (ПЛ) с заслепленным переходом на ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день через 3 мес [24]. Все больные имели полиартикулярное поражение, более чем у половины из них выявлялись энтезит и дактилит, тяжесть псориаза была умеренной. Во всех группах по данным рентгенографии кистей и стоп в 90% случаев обнаружены эрозии суставов и функциональные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Все пациенты находились на стабильной терапии сБПВП, преимущественно МТ в средней дозе 15,5 мг/нед.

Уже через 3 мес применения ТОФА в дозах 10 и 20 мг в день 50 и 61% больных соответственно достигли ответа по критериям ACR20, что было почти в 2 раза больше, чем при использовании ПЛ (33%), и сопоставимо с показателями в группе АДА (52%). К 3 и 12 мес терапии положительная тенденция отмечена и по динамике тяжести энтезита и дактилита. Улучшение по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) в группах ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в сутки было более выраженным (–0,35 и –0,40 соответственно), чем в группе ПЛ (–0,18).

Через 12 мес ответ по ACR50 и ACR70 в группах ТОФА 5, 10 мг и АДА был сопоставим: 45; 48 и 41% и 23; 31 и 39% соответственно. Через 3 мес в группах ТОФА 5 и 10 мг МАБ отмечена у 26% пациентов, а в группе АДА — у 25%, после 12 мес наблюдения — у 34; 40 и 41% больных соответственно. При анализе всех дополнительных показателей эффективности было установлено, что ТОФА по основным критериям ответа превосходит ПЛ.

Эффективность ТОФА при ПсА подтверждена в 6-месячном РПКИ OPAL Beyond [25], в которое были включены пациенты (n=395) с недостаточным ответом по крайней мере на один иФНОα. Они были рандомизированы в три группы: ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=132); ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=132) и ПЛ (n=131) в течение 3 мес, которое затем заменили на препарат. Все пациенты получали сБПВП, главным образом МТ.

В целом результаты исследования свидетельствовали о том, что ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в день в течение 3 мес терапии более эффективен, чем ПЛ, в отношении снижения активности ПсА у пациентов с неэффективностью иФНОα. При этом значимые различия отмечались по частоте достижения ACR20 (50 и 47% в группах ТОФА против 24% в группе ПЛ) и ACR50 (30 и 28% против 15% в группе ПЛ соответственно), но не ACR70 (16,8% в группе ТОФА 5 мг против 7,6% в группе ПЛ). Высокий ответ PASI75 (Psoriasis Activity and Severity Index) через 3 мес лечения зарегистрирован только в группе ТОФА 10 мг — у 43% больных.

В обоих исследованиях одновременно с уменьшением числа пораженных суставов, проявлений энтезита и дактилита значительно снизилась утомляемость по шкале FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), улучшились ментальный и физический компоненты опросника SF-36. Улучшение по этим параметрам сохранялось до конца наблюдения: до 6 и 12 мес в OPAL Beyond и OPAL Broaden соответственно. При этом в OPAL Broaden по аналогичным показателям ТОФА характеризовался сравнимой с АДА эффективностью.

Дополнительный анализ динамики композитных индексов активности, специфичных для ПсА, таких как PASDAS (PsA Disease Activity Score), DAPSA и CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) показал значимое улучшение к 3-му месяцу приема ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в день с нарастанием эффекта к 6-му месяцу терапии по сравнению с ПЛ.

Суммарный анализ данных РКПИ OPAL Broaden и OPAL Beyond продемонстрировал, что через 3 мес эффективность ТОФА 5 мг 2 раза в день по ACR20, ACR50 и ACR70 была значимо выше ($p \leq 0,05$) по сравнению с ПЛ (50,0; 29,0 и 16,8% против 28,0; 12,3 и 7,6% соответственно). Отмечено значимое улучшение индекса HAQ-DI по сравнению с исходным показателем (-0,38 против -0,16; $p < 0,001$), индекса PASI75 (32% против 14,3%), энтезита (-1,2 против -0,5) и дактилита (-4,6 против -2,5). В группе, получавшей ТОФА, у подавляющего большинства пациентов исчезли энтезит (36,7% против 21,5%) и дактилит (43,3% против 30,6%) [29].

В РКПИ OPAL Broaden и OPAL Beyond влияние ТОФА на аксиальные проявления ПсА специально не изучалось, однако, по данным суммарного анализа, при наличии спондилита обнаружено значимое улучшение по индексу BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) к 3 мес терапии ТОФА 10 и 5 мг по сравнению с ПЛ: LSM (Least Squares Mean) = -2,15 против -1,01 и 37,2% против 15,8% соответственно. Улучшение сохранялось в обеих группах и к 6 мес лечения [29].

Помимо снижения воспалительной активности спондилита по индексу BASDAI, по данным магнитно-резонансной томографии отмечено значимое влияние ТОФА на динамику остеоита в области крестцово-подвздошных суставов, что позволяет рекомендовать этот препарат больным аксиальным ПсА, имеющим активный сакроилит и высокую активность спондилита [30].

Безопасность и переносимость ТОФА была подробно исследована в открытом долгосрочном расширенном исследовании OPAL Balance [31–33], в которое вошли пациенты, наблюдавшиеся в РКПИ OPAL Broaden и OPAL Beyond. В целом лечение ПсА ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день в комбинации с сБПВП характеризовалось удовлетворительными профилями безопасности и переносимости. Наиболее часто встречались инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочеполовых путей, тошнота, боль в животе, анемия, лейкопения и увеличение уровня печеночных трансаминаз. В рамках исследования было выявлено 6 случаев тяжелых инфекций (0,9%), 10 (1,5%) – герпес-вирусной инфекции и 1 (0,15%) – активации латентного туберкулеза [29]. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) увеличивалась на фоне применения ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день.

Целью OPAL Balance, помимо регистрации возможных отсроченных НЛР и ускользания эффекта, являлось подтверждение долгосрочного действия препарата – на протяжении

36 мес [32, 33]. В исследование включено 686 пациентов, получавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день. Предварительные результаты свидетельствуют о сохранении высокой эффективности ТОФА в течение 24–36 мес лечения в отношении всех проявлений ПсА. У больных, завершивших 24-месячный курс комбинированной терапии ТОФА и МТ ($n=180$), отмена МТ не приводила к снижению ее эффективности по сравнению с пациентами, продолжавшими комбинированное лечение в последующие 12 мес [33].

В результате было показано, что эффективность препарата сохранялась в течение 3 лет, а профиль безопасности был аналогичен таковому через 3 и 6 мес после начала терапии в предшествующих исследованиях OPAL.

В РКПИ обычно не включают пациентов с клинически значимыми коморбидными заболеваниями. В реальной практике, в отличие от РПКИ, лечение назначают лицам, имеющим сопутствующую патологию, которая утяжеляет течение основного заболевания и общее состояние больных. В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [34], участвовали пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе с латентным туберкулезом, гепатитом А и железодефицитной анемией в анамнезе, за исключением серьезных инфекций и декомпенсированных состояний. На основании полученных данных в краткосрочной перспективе не выявлено негативного влияния ТОФА на функцию печени, сердечно-сосудистой системы, течение ряда сопутствующих патологий, однако отмечался повышенный риск развития инфекционных заболеваний (острые респираторные вирусные инфекции, фолликулит). При назначении ТОФА больным активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию сБПВП и/или ГИБП наблюдались хорошая переносимость и высокая клиническая эффективность препарата. Результаты применения ТОФА в реальной практике существенно дополняют уже имеющиеся сведения о его эффективности и безопасности и позволяют включить этот препарат в общую парадигму терапии ПсА [34, 35].

УПА является селективным иЯК, который преимущественно блокирует сигнальные пути JAK1, отвечающие, в частности, за ИЛ6, ИЛ2, ИФН γ . В исследованиях активности УПА на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* выявлена его селективность в отношении JAK1, в 50–70 раз превышающая таковую в отношении JAK2 и более чем в 100 раз в отношении JAK3. При введении крысам с экспериментальным артритом УПА подавлял воспаление, гипертрофию синовиальной оболочки, деструкцию хряща и образование костных эрозий. Тем не менее селективность иЯК является относительной, не всегда соответствует предполагаемой клинической эффективности и развитию НЛР, зависит от дозы препаратов, их способности к пенетрации внутрь клеток, генетического полиморфизма JAK [13, 36, 37].

Первоначально эффективность и безопасность УПА были исследованы в серии РКПИ при РА: продемонстрированы значимые снижение активности артрита и улучшение показателей КЖ больных [38–40].

В дальнейшем способность УПА в дозе 15 и 30 мг/сут снижать активность артрита, дактилита, энтезита, псориаза и сдерживать прогрессирование структурных изменений в суставах при ПсА была показана в международных РПКИ SELECT-PsA-1 и SELECT-PsA-2. Для сравнения в первом

исследовании использовали иФНО α АДА. УПА стал вторым и JAK, разрешенным для применения при ПсА.

В РПКИ SELECT-PSA-1 эффективность и безопасность УПА по сравнению с АДА и ПЛ оценивалась у 1704 пациентов с активным ПсА, резистентных к терапии МТ или другими СБПВП [41, 42]. Пациенты были рандомизированы в четыре группы: УПА 15 мг/сут ($n=429$); УПА 30 мг/сут ($n=423$); АДА ($n=429$) и ПЛ ($n=423$). Первичной конечной точкой через 12 нед была оценка по ACR20. Ответ по ACR20 был достигнут у 70,6 и 78,5% больных, получавших УПА 15 и 30 мг/сут соответственно, в 65% случаев на фоне АДА и только в 36,2% на фоне ПЛ. Эффективность обеих доз УПА по ответу ACR20 к 12 нед была не ниже, чем у АДА, а УПА 30 мг/сут по эффективности даже превосходил АДА. Через 24 нед при анализе вторичных конечных точек (ACR50/70) отмечена более высокая эффективность УПА (15 и 30 мг/сут) по сравнению с ПЛ и УПА 30 мг/сут по сравнению с АДА, а также по динамике HAQ-DI и боли только для УПА 30 мг/сут. Показано, что лечение УПА не только способствует снижению активности ПсА, но и сдерживает рентгенологическое прогрессирование. Через 24 нед на фоне приема препарата обнаружено более выраженное замедление прогрессирования деструкции суставов (mTSS), чем в группе ПЛ ($p<0,001$). На 24-й неделе в группе УПА 15 мг/сут разрешение энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI=0) наблюдалось у 54% пациентов по сравнению с 47 и 32% в группах АДА и ПЛ соответственно ($p\leq 0,001$ для УПА 15 мг/сут по сравнению с ПЛ), а дактилита (Leeds Dactylitis Index, LDI=0) — у 77% пациентов по сравнению с 74 и 40% в группах АДА и ПЛ соответственно (номинальное значение $p\leq 0,001$ для УПА 15 мг по сравнению с ПЛ). Через 16 нед среди больных с исходной площадью поражения кожных покровов псориазом $\geq 3\%$ ответа PASI75 достигли 63% пациентов, применявших УПА 15 мг/сут, тогда как в группах АДА и ПЛ — 53 и 21% соответственно. При этом недостающие данные оценивались как отсутствие клинического ответа (non-responder imputation).

Частота НЛР в группах УПА 15 мг/сут, АДА и ПЛ не различалась, но умеренно нарастала у больных, получавших УПА 30 мг/сут. К 24 нед количество НЛР при приеме УПА 15 мг/сут составило 66,9%, УПА 30 мг/сут — 72,3%, АДА — 64,8% и ПЛ — 59,6%. Серьезные НЛР были выявлены в 1,2; 2,6; 0,7 и 0,9% случаев соответственно. Заболевания печени наблюдались у 9,1 и 12,3% пациентов, получавших УПА 15 и 30 мг/сут соответственно. Во всех группах у 2% больных отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз, превосходившее в 3 раза верхнюю границу нормы [42].

В РПКИ SELECT-PSA-1 на 56-й неделе в группе УПА 15 мг/сут было зафиксировано дальнейшее улучшение большинства клинически значимых проявлений ПсА, включая скелетно-мышечные и кожные симптомы, функциональную активность, КЖ и другие исходы, сообщаемые пациентами, а также замедление рентгенологического прогрессирования [43]. Кроме того, доля пациентов, достигших МАБ, также продолжала увеличиваться. Примечательно, что в продленном периоде наблюдения УПА 15 мг/сут демонстрировал результаты, сопоставимые с АДА, а по некоторым конечным точкам значительно более высокие (исходя из номинальных значений p). Безопасность лечения на протяжении 56 нед соответствовала данным, полученным до 24-й недели наблюдения, и профилю безопасности УПА при РА. Частота злокачественных новообразований, крупных сердечно-сосу-

дистых событий, венозных тромбозов и эмболий в группе УПА 15 мг/сут была сопоставимой с таковой АДА. Новых данных, касающихся безопасности, не обнаружено.

В РПКИ SELECT-PSA-2 оценивалась эффективность УПА у больных ПсА с неадекватным ответом на ГИБП или их непереносимостью [44, 45]. Из 642 пациентов, включенных в исследование, резистентность к 1 ГИБП отмечалась у 61%, к 2 ГИБП — у 18%, к 3 и более ГИБП — у 13%. Участники исследования были рандомизированы в четыре группы (2:2:1:1): УПА 15 мг/сут ($n=211$); УПА 30 мг/сут ($n=218$) и ПЛ ($n=212$), которые переходили на прием УПА 15 или 30 мг/сут на 24-й неделе. Через 12 нед на фоне терапии УПА достигнуто значимое снижение активности периферического артрита по сравнению с ПЛ: ответ по ACR20 в сравниваемых группах составил 56,9; 63,8 и 24,1% соответственно ($p<0,0001$ в обоих случаях). Через 24 нед при анализе вторичных конечных точек УПА превосходил ПЛ по ответу по ACR50/70, динамике HAQ-DI, SF-36, FACIT-F и SAPS (Self-Assessment of Psoriasis Symptoms). К 24-й неделе МАБ чаще выявлялась в группах УПА — в 25,1 и 28,9% случаев соответственно по сравнению с группой ПЛ — 2,8% ($p<0,001$ в обоих случаях). Частота развития НЛР к 24-й неделе терапии была одинаковой при приеме ПЛ и УПА 15 мг/сут, однако у пациентов, получавших УПА 30 мг/сут, отмечалось ее умеренное нарастание. Серьезные инфекции встречались в одинаковом проценте случаев (0,5%) в группах ПЛ и УПА 15 мг/сут и более чем в 5 раз чаще (2,8%) на фоне лечения УПА 30 мг/сут [45].

В РПКИ SELECT-PsA-1 и SELECT-PsA-2 было оценено влияние УПА на аксиальные проявления ПсА [46]. Наличие псориатического спондилита у больных ПсА определялось по длительности воспалительной боли в спине, данным визуализационных методов обследования и возрасту на момент появления аксиальных симптомов. Эффективность УПА 15 и 30 мг/сут или ПЛ анализировалась через 12 и 24 нед по динамике BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и достижению ответа BASDAI50. Примерно 31% пациентов из SELECT-PsA-1 (534/1704) и 34% из SELECT-PsA-2 (219/640) имели аксиальные проявления. У больных, получавших УПА, отмечалось значимо более выраженное улучшение по индексам активности BASDAI, ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню CPB) и динамике интенсивности боли по сравнению с группой ПЛ. К 12 и 24 нед значимо большее число пациентов в группах УПА достигли ответа по BASDAI50 по сравнению с ПЛ (31,2; 43,7; 12,2% и 49,3; 47,1; 18,5% соответственно). Через 12 нед низкой активности по ASDAS-CPB достигли 47,9 и 62,1% больных, принимавших УПА 15 и 30 мг/сут, неактивного заболевания — 20,9 и 33,5% соответственно. На 24-й неделе в группах УПА количество пациентов с низкой активностью псориатического спондилита по ASDAS-CPB увеличилось до 57,7 и 65,0%, тогда как с неактивным заболеванием — до 37,2 и 43,2% соответственно, что было значимо больше по сравнению с ПЛ. При анализе данных выявлено по 1 новому случаю увеита на фоне лечения ПЛ и УПА 30 мг/сут. При терапии УПА не зарегистрировано случаев возникновения воспалительного заболевания кишечника.

Таким образом, УПА оказался эффективным не только при периферическом артрите, дактилите, энтезите и псориазе, но и при аксиальных проявлениях ПсА, что подтвер-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

ждается результатами исследования, полученными при АС. Так, в РКПИ фазы II/III SELECT-AXIS1 продемонстрирована эффективность УПА у пациентов с активным АС, не получавших ГИБП, с неадекватным ответом (непереносимостью) по крайней мере 2 НПВП [47].

На основании данных РПКИ SELECT-PsA-1 и SELECT-PsA-2 была проанализирована эффективность УПА в моно- или в комбинированной терапии с сБПВП [48]. Из 1916 больных, включенных в анализ, 574 (30%) получали УПА в виде монотерапии и 1342 (70%) в комбинации с сБПВП, в большинстве случаев (84%) с МТ. При анализе принимали во внимание следующие конечные точки: ответ по ACR20/50/70, изменение на 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем боли и HAQ-DI; общая оценка псориаза врачом и улучшение по крайней мере на 2 балла от исходного уровня; ответ по PASI75/90/100 на 16-й неделе; доля пациентов, достигших разрешения энтезита, дактилита и МАБ на 24-й неделе. НЛР анализировали и суммировали до 24-й недели. Результаты анализа показали сопоставимую эффективность и безопасность УПА как в монотерапии, так и в комбинации с сБПВП.

Профиль безопасности УПА при ПсА соответствует ранее опубликованным результатам при РА. Среди НЛР при приеме УПА чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка, редко — тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных показателей, эмбриофетальная токсичность и очень редко — кардиоваскулярные катастрофы.

Таким образом, полученные к настоящему времени данные позволяют рекомендовать иJAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению ПсА. Результаты проведенных РПКИ и длительных наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ТОФА и УПА у пациентов, резистентных к терапии сБПВП и иФНОα. Однако истинное место этих препаратов в лечении ПсА может быть определено только в процессе их использования в реальной клинической практике в сопоставлении с другими иJAK и ГИБП в рамках международных и национальных регистров. Применение ТОФА и УПА, несомненно, расширит возможности терапии ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 Rheum.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 7;17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
- 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;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- 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.
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):75-82. [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):75-82. (In Russ.)].
- Логинаева ЕЮ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после индукции и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориазическим артритом (данные Общероссийского регистра псориазического артрита). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5): 523-7. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. Duration of remission and minimal activity of the disease after initiation and withdrawal of genetically engineered biological drugs in patients with early psoriatic arthritis (data from the All-Russian Register of Psoriatic Arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(5): 523-7. (In Russ.)].
- Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol.* 2018 Jan;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449. Epub 2017 Nov 15.
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
- Perrotta FM, De Socio A, Scifignano S, Lubrano E. From clinical remission to residual disease activity in spondyloarthritis and its potential treatment implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Mar;14(3):207-13. doi: 10.1080/1744666X.2018.1429918. Epub 2018 Jan 25.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201. Epub 2017 Nov 6.
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):8-16. (In Russ.)].
- Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017 Mar 22;18(4):374-84. doi: 10.1038/ni.3691.
- Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):953-62. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib in immuno-inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(1):62-79. (In Russ.)].
- Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Sep;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
- Ly K, Beck KM, Smith MP, et al. Tofacitinib in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2019 Aug 28;9:97-107. doi: 10.2147/PTT.S161453. eCollection 2019.
- Paik J, Deeks ED. Tofacitinib: A review in psoriatic arthritis. *Drugs.* 2019 Apr;79(6):655-63. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
- Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(2):197-205. doi: 10.1093/rheumatology/key070.

19. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322. Epub 2017 Jan 27.
20. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020 Aug;39(8):2307-2315. doi: 10.1007/s10067-020-04970-3. Epub 2020 Feb 27.
21. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr 27;80(8):1004-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Online ahead of print.
22. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus Kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2014 Apr;42(4):759-73. doi: 10.1124/dmd.113.054940. Epub 2014 Jan 24.
23. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
24. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
25. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
26. Nash P, Coates L, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
27. Helliwell P, Coates LC, Fitzgerald O, et al. Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
28. Van der Heijde D, Gladman DD, Fitzgerald O, et al. Radiographic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis patients treated with tofacitinib or adalimumab. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1089-96. doi: 10.3899/jrheum.180971. Epub 2019 Mar 1.
29. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
30. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):134-40. [Gubar' EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. The effect of tofacitinib therapy on the dynamics of active sacroiliitis in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):134-40. (In Russ.)].
31. Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 24 months in patients with active psoriatic arthritis: interim data from OPAL BALANCE, an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:682. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1414.
32. Nash PCL, Kivitz AJ, Mease PJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the second interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study [abstract]. <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-third-interim-analysis-of-opal-balance-an-open-label-lo/>
33. Nash P, Coates L, Mease P, et al. Tofacitinib as Monotherapy Following Methotrexate Withdrawal in Patients with Psoriatic Arthritis Previously Treated with Open-label Tofacitinib + Methotrexate: A Randomized, Placebo-controlled Sub-study of OPAL Balance [abstract]. <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-as-monotherapy-following-methotrexate-withdrawal-in-patients-with-psoriatic-arthritis-previously-treated-with-open-label-tofacitinib-methotrexate-a-randomized-placebo-controlled-sub-st/>
34. Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориазическим артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):268-75. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar' EE, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(3):268-75. (In Russ.)].
35. Gratacos Masmija J, Gonzalez Fernandez CM, Gomez Castro S, Rebollo Laserna FJ. Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Feb;38(2):868-84. doi: 10.1007/s12325-020-01585-7. Epub 2020 Dec 17.
36. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 2;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1.
37. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Nov 15;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537. eCollection 2019 Dec.
38. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jan;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892. Epub 2018 Nov 19.
39. Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020 Sep;30(5):779-87. doi: 10.1080/14397595.2020.1782049. Epub 2020 Jul 13.
40. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532-43. [Nasonov EL, Lila AM. Prospects for the use of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):532-43. (In Russ.)].
41. McInnes I, Anderson J, Magrey M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to nonbiologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:16-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6727.
42. McInnes I, Anderson J, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.
43. McInnes IB, Kato K, Magrey M, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biologic therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021 Oct;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838.
44. Genovese MC, Lertratanakul A, Anderson J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-2): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:139. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1229.
45. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;80(3):312-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870. Online ahead of print.
46. Deodhar A, Ranza R, Ganz F, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and axial involvement.

Ann Rheum Dis. 2021;80(Suppl 1):143-4.
doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.439.
47. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL,
et al. Efficacy and safety of upadacitinib in
patients with active ankylosing spondylitis
(SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomi-
sed, double-blind, placebo-controlled, phase

2/3 trial. *Lancet.* 2019 Dec 7;394(10214):
2108-17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6.
Epub 2019 Nov 12.
48. Nash P, Richette P, Gossec L, et al. Upa-
dacitinib as Monotherapy and in Combina-
tion with Non-biologic DMARDs for the
Treatment of Psoriatic Arthritis: Subgroup

Analysis from Two Phase 3 Trials [abstract].
[https://acrabstracts.org/abstract/upadaciti-
nib-as-monotherapy-and-in-combination-
with-non-biologic-dmards-for-the-trea](https://acrabstracts.org/abstract/upadacitinib-as-monotherapy-and-in-combination-with-non-biologic-dmards-for-the-trea)

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.12.2021/16.01.2022/18.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонифицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009).

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

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

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

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

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

Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 1

Переверзина Н.О.¹, Круглова Л.С.¹, Коротаева Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

По данным эпидемиологических и клинических исследований, у каждого четвертого пациента с псориазом развивается псориатический артрит (ПсА), причем во многих случаях наблюдается деструктивная форма артрита, приводящая к инвалидности. Поздняя диагностика ПсА ассоциируется с существенным снижением эффективности терапии. Поэтому так важно раннее выявление данного заболевания.

Цель систематического обзора и метаанализа — определение способов раннего выявления ПсА, в частности установление факторов риска (ФР) его развития, что позволит предотвращать прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациентов.

Материалы и методы. Обзор литературы и метаанализ представлен в двух частях. В часть 1 систематического обзора вошли статьи об экзогенных факторах риска (ФР) развития ПсА, опубликованные за последние 10 лет.

В базах данных PubMed (MEDLINE), EMBASE и Google Scholar проведен поиск статей, опубликованных до 1 марта 2021 г. Поиск текущих зарегистрированных исследований осуществлялся в реестрах клинических исследований США (ClinicalTrials.gov), Китая (Chinese Clinical Trial Registry) и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trial Registry Platform). Статистический анализ был подготовлен в соответствии с международными рекомендациями для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA) при помощи программы Statistic SPSS 26.0 (США).

Результаты и обсуждение. Идентифицировано 957 статей, опубликованных до 1 марта 2021 г. После дальнейшего анализа были исключены нерелевантные статьи. Всего в обзор и анализ вошли 73 статьи, из них 32 — в часть 1. Наиболее распространенными экзогенными ФР являются: механические травмы, прием лекарственных препаратов и психотравмирующие ситуации.

Заключение. ПсА является многофакторным заболеванием. В настоящее время установлено большое число экзогенных ФР развития данного заболевания. Знание ФР и умение их распознавать помогут дерматовенерологам и ревматологам эффективно оценивать и прогнозировать состояние пациента. Коррекция модифицируемых ФР, раннее назначение соответствующей терапии будут способствовать уменьшению числа случаев ПсА, развития функциональных расстройств и предотвращению роста инвалидизации. Тем не менее исследований, посвященных комплексной оценке ФР при ПсА, все еще недостаточно. Необходимо дальнейшее изучение способов ранней диагностики ПсА с целью оптимизации его лечения.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; предикторы; факторы риска.

Контакты: Наталья Олеговна Переверзина; natalia.pereverzina@gmail.com

Для ссылки: Переверзина НО, Круглова ЛС, Коротаева ТВ, Лила АМ. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 1. Современная ревматология. 2022;16(1):14–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-14-19

Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 1

Pereverzina N.O.¹, Kruglova L.S.¹, Korotaeva T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹19, Marshala Timoshenko street, building 1A, Moscow 121359, Russia;

²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia;

According to epidemiological and clinical studies, every fourth patient with psoriasis develops psoriatic arthritis (PsA), and in many cases there is a destructive form of arthritis that leads to disability. Late diagnosis of PsA is associated with a significant reduction in the effectiveness of therapy. Therefore, early diagnosis of this disease is so important.

Objective: to determine the methods for early detection of PsA, in particular the identification of risk factors (RFs) for its development, which will prevent the progression of the disease and the disability of patients.

Materials and methods. The literature review and meta-analysis is presented in two parts. Part 1 of the systematic review included articles on exogenous RFs for the development of PsA published over the past 10 years.

PubMed (MEDLINE), EMBASE, and Google Scholar databases were searched for articles published before March 1, 2021. We searched for

currently registered trials in the registers of clinical trials of US (ClinicalTrials.gov), of China (Chinese Clinical Trial Registry) and the WHO International Clinical Trial Registry Platform. The statistical analysis was prepared in accordance with the international guidelines for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) using the Statistic SPSS 26.0 program (USA).

Results and discussion. 957 articles published up to March 1, 2021 were identified. After further analysis, irrelevant articles were excluded. A total of 73 articles were included in the review and analysis, 32 of which were included in Part 1. The most common exogenous RFs are: mechanical injuries, medications, and psychotraumatic situations.

Conclusion. PsA is a multifactorial disease. Currently, a large number of exogenous RFs for the development of this disease have been established. Knowledge of RFs and the ability to recognize them will help dermatovenereologists and rheumatologists to effectively assess and predict the patient's condition. Correction of modifiable RFs, early prescription of appropriate therapy will help to reduce the number of PsA cases, the development of functional disorders and prevent the growth of disability. However, studies on the comprehensive assessment of RFs in PsA are still insufficient. Further study of methods for the early diagnosis of PsA is needed in order to optimize its treatment.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; predictors; risk factors.

Contact: Natalia Olegovna Pereverzina; natalia.pereverzina@gmail.com

For reference: Pereverzina NO, Korotaeva TV, Lila AM. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):14–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-14-19

Псориаз (ПсО) — хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, развивающееся вследствие комплексного взаимодействия факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов, проявляющееся спектром клинических симптомов, вариантов течения и исходов [1–3]. По данным эпидемиологических и клинических исследований, у каждого четвертого пациента с ПсО развивается псориатический артрит (ПсА) [4]. ПсА характеризуется хроническим прогрессирующим течением с деструкцией и анкилозом суставов, множественным внутрисуставным остеолитом, спондилитом, часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией [5]. Клиническая картина и течение ПсА неоднородны. У многих пациентов возникает деструктивная форма артрита, приводящая к тяжелой инвалидности.

В среднем ПсА развивается в первые 7 лет после дебюта ПсО [6]. Известно, что поздняя диагностика ПсА (более 6 мес с момента появления симптомов) ассоциируется с существенным снижением эффективности терапии [7]. Данный факт соответствует общепринятой в ревматологии концепции «окна возможностей» (window of opportunity) [8–9].

В последние годы отмечается рост заболеваемости ПсА, увеличивается число случаев его тяжелого течения, которое сопровождается выраженным ухудшением качества жизни пациентов, потерей трудоспособности и ранней инвалидизацией. В связи с этим важным аспектом профилактики функциональных нарушений и эрозирования суставов, а также успешного ответа на терапию являются ранняя диагностика ПсА у больных ПсО и их своевременная консультация ревматологом. Обычно дерматовенерологи наблюдают пациентов с ПсО до того, как у них разовьется артрит, что предоставляет уникальную возможность для выявления ПсА на самой ранней, доклинической стадии и раннего же начала терапии.

Цель систематического обзора и метаанализа — определение способов раннего выявления ПсА, в частности установление факторов риска (ФР) его развития, что позволит предотвращать прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациентов.

Материалы и методы. *Источники данных.* Поиск статей, опубликованных за последние 10 лет (до 1 марта 2021 г.), проводился в основных базах данных: PubMed (MEDLINE), EMBASE и Google Scholar. Поиск текущих зарегистрированных исследований осуществлялся в реестрах клинических исследований США (ClinicalTrials.gov), клинических

исследований Китая (Chinese Clinical Trial Registry) и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP). Для статей с preprint/pre-proof был произведен поиск в bioRxiv, medRxiv и ChemRxiv.

Поиск по литературе. Поиск включал использование ключевых слов согласно классификатору MeSH: «Risk factors AND psoriatic arthritis», «Risk AND factors AND psoriatic AND arthritis» с применением различных комбинаций в зависимости от возможностей разных баз данных.

Статистический анализ. Отчет по систематическому обзору и метаанализу был подготовлен в соответствии с инструкцией PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Статистический анализ данных выполнен с помощью программы Statistic SPSS 26.0 (США). Для всех ФР в каждой группе рассчитывали абсолютные и относительные значения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходно было идентифицировано 957 статей, опубликованных до 1 марта 2021 г. После детального анализа 902 публикации были исключены по причине нерелевантности данных (временной промежуток ранее 2010 г., только аннотации, тезисы, повтор данных, публикации, не соответствующие критериям включения). Далее было добавлено 4 статьи на стадии pre-print из серверов bioRxiv, medRxiv, ChemRxiv, а также 9 исследований из ClinicalTrials.gov и ICTRP. Поиск информации в референс-листах, дополнительных источниках (печатные сборники) позволил включить еще 5 публикаций. Всего в обзор и анализ вошли 73 статьи (см. рисунок).

Различия в дизайне исследований и популяциях пациентов, а также в продолжительности наблюдения предопределяют неоднородность данных, представленных в разных источниках. Также следует указать, что не во всех работах четко проводилось разграничение между ФР и предикторами развития ПсА. В нашем анализе мы подразумевали, что *ФР* — это признак/симптом, который обуславливает лишь большую вероятность развития заболевания, в то время как предиктор — это ранний признак уже точно имеющегося заболевания. К сожалению, во многих публикациях не делалось различия между данными терминами.

В часть 1 систематического обзора включено 32 статьи, посвященные экзогенным ФР развития ПсА, опубликованные за последние 10 лет.

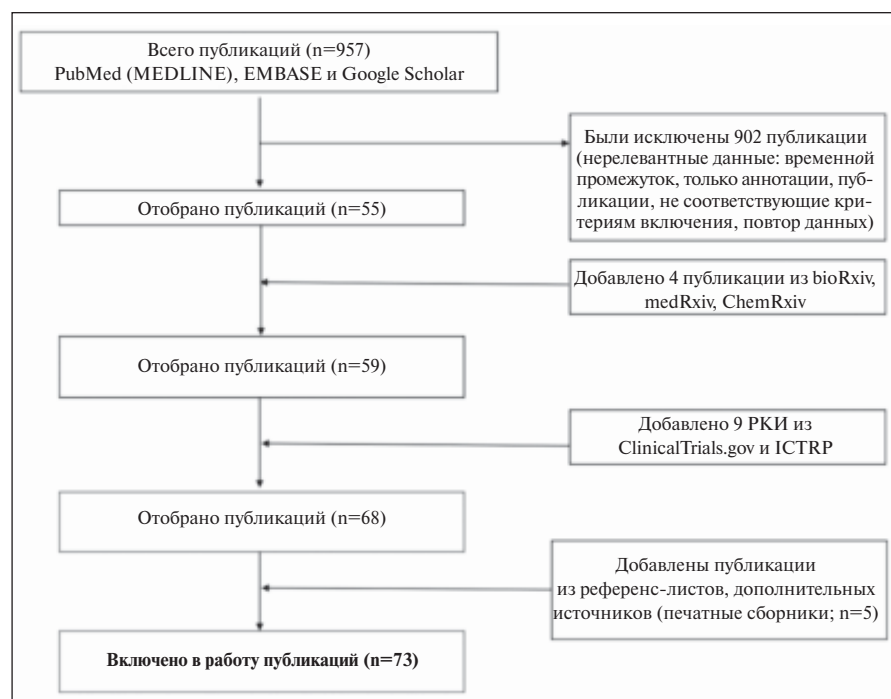


Схема отбора публикаций. РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
Publication selection scheme. RCTs — randomized controlled trials

ФР развития ПсА

Как уже было указано, ФР — это какое-либо свойство или особенность человека или какое-либо воздействие на него, повышающее вероятность развития болезни или травмы [10]. ФР возникновения ПсА можно разделить на экзогенные и эндогенные¹ (см. таблицу).

Экзогенные ФР. Механическая травма, произошедшая за 10 дней до эпизода обострения артрита, является одним из наиболее распространенных и доказанных ФР развития ПсА [11]. Связь между ПсА и травмированием суставов основывается на феномене Кебнера — формировании псориатических очагов в местах значительного повреждения кожи и эпидермиса. К травмирующим факторам, запускающим иммунологические механизмы, способствующие выработке провоспалительных цитокинов с последующим развитием ПсА, относятся хирургические операции на суставах, ушибы, ожоги, переломы и растяжения связок [12, 13]. Е. Pattison и соавт. [14] обнаружили, что травма чаще встречается при ПсА, чем при ПсО. Однако J. Thumboo и соавт. [15] не выявили связи между травмой и ПсА. В исследовании L. Eder и соавт. [16] у больных ПсА отмечен вдвое больший риск получения травмы по сравнению с пациентами с ПсО.

К экзогенным ФР причисляют также психотравмирующие ситуации. Предполагается, что важную роль в патогенезе ПсА играют нейрпептиды (субстанция Р, интегральный вазоактивный пептид, фактор роста нервной ткани), которые вырабатываются при психоэмоциональном стрессе и запускают воспалительный процесс [17, 18]. Однако ни однофакторный, ни многофакторный анализ не выявил значимой связи между ПсА и психоэмоциональной травмой. Суммарное отношение шансов (ОШ) при депрессии/тревожных расстройствах составило 1,11 (95% довери-

тельный интервал, ДИ 0,85–1,47), при гибели близких в семье — 1,10 (95% ДИ 0,74–1,63), при смене работы — 1,36 (95% ДИ 0,90–2,07) и при переезде — 1,51 (95% ДИ 0,75–3,15) [14, 19]. Изучение связи между эмоциональным стрессом и возникновением воспаления — сложная задача, которая требует стандартизированной оценки стресса на протяжении длительного времени. Учитывая относительно низкую распространенность аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, включая ПсО и ПсА, среди населения в целом, это может потребовать еще более продолжительного наблюдения и значительного количества пациентов [16, 20, 21].

Обсуждается вероятность развития ПсА у пациентов, принимающих различные лекарственные препараты. Использование системных ретиноидов, в частности синтетических производных ретинола (витамина А), у пациентов с ПсО является независимым статистически значимым ФР развития ПсА, что подтверждается рядом иссле-

дований [19, 22–24]. Регулярное употребление ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рассматривается в качестве провоцирующего фактора возникновения ПсО и ПсА у женщин. Возможные механизмы ухудшения ПсО, связанного с НПВП, могут включать повышенную миграцию лейкоцитов, обусловленную отклонением метаболизма арахидоновой кислоты в сторону 5-липоксигеназного пути и накоплением лейкотриенов, которые проникают в эпидермис, стимулируя появление псориатической сыпи [25]. Прием глюкокортикоидов и антибактериальных препаратов также ассоциирован с повышенным риском развития ПсА у больных ПсО [16].

Данные о взаимосвязи курения с развитием ПсА противоречивы. В ряде работ отмечено, что сигаретный дым запускает процессы оксидативного стресса, который приводит к развитию ПсО и ПсА. Другим ключевым моментом влияния курения на патогенез ПсА является активация Т-клеток и гиперпродукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ6, ИЛ8 и интерферона γ , что также усиливает воспаление и способствует развитию данного заболевания [26].

В то же время обсуждается возможная протективная роль курения в возникновении ПсА, что объясняется угнетением провоспалительных механизмов формирования артрита в результате активации α -никотиновых рецепторов ацетилхолина [14, 27]. В метаанализе W. Xie и соавт. [28] указано на отсутствие связи между курением (когда-либо, в настоящее время, в прошлом) и риском формирования ПсА у пациентов с ПсО. Однако было показано, что с курением ассоциирован повышенный риск ПсО и ПсА среди населения в целом [29, 30]. Есть мнение, что связь между курением и ПсА — результат систематической ошибки стратификации [29].

¹Эндогенные ФР будут рассмотрены в части 2 статьи.

ФР развития ПсА
Risk factors for PsA

Экзогенные ФР	Эндогенные ФР	
	клинические	лабораторные
Травма механическая, поднятие тяжестей Психотравмирующие ситуации Прием системных ретиноидов Вакцинация против краснухи Лечение бесплодия Инфекции, требующие приема антибактериальных средств Алкоголь Курение	Ожирение, высокий ИМТ Коморбидные ПсО заболевания Заболевания щитовидной железы Депрессия Женский пол Молодой возраст (до 30 лет) Семейный анамнез Раса (Индия) Беременность, изменение гормонального фона у женщин Длительность ПсО >25 лет ПсО волосистой части головы/ инверсный ПсО Тяжелая форма ПсО	Гиперхолестеринемия Гиперурикемия Высокий уровень лептина Высокий уровень оментина Высокий уровень адипокинов Аутоантитела: анти-TNRRGRGSPGAL анти-CarP Генетические и другие ФР: CXCL10 SETD2 IL23R TNFAIP3 NOTCH2NL HAT1 Другие молекулы: CD5L SRP14 POSTN SRPX FHL1 PPP2R4 CPN2 GPS1 CRP MMP3 DEFA1 H4 H2AFX ORM1 PFN1 ITGβ5 M2BP MPO C4BP HLA-B27, B7, B29

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таким образом, роль курения в развитии ПсА все еще не доказана [26, 30].

Влияние алкоголя на возникновение ПсА также до конца не определено [16]. А. Green и соавт. [31] подтвердили результаты предыдущих исследований, согласно которым умеренное потребление алкоголя увеличивало риск развития ПсА у лиц с ПсО.

Другим экзогенным ФР развития ПсА могут быть различные инфекции. При ПсА отмечена высокая частота тяжелых инфекций, требующих приема антибиотиков (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,00–2,77). Значительных различий в типах инфекций при ПсО и ПсА не обнаружено [16]. Тем не менее считается, что бактериальные, грибковые, вирусные агенты, сенсibiliзируя организм через систему Т-супрессоров, воздействуют на базальную мембрану дермы, приводя к гиперпролиферации кератиноцитов [32].

При изучении роли вакцинации против гепатита А и В, пневмококка, гриппа, краснухи и столбняка статистически значимых различий во влиянии различных типов вакцин не выявлено [16].

Заключение. Таким образом, ПсА является многофакторным заболеванием. В настоящее время установлено большое число экзогенных ФР развития ПсА. Знание этих ФР и умение распознавать их помогут дерматовенерологам и ревматологам эффективно оценивать и прогнозировать состояние пациента. Коррекция модифицируемых ФР, раннее назначение соответствующей терапии будут способствовать уменьшению числа случаев ПсА, развития функциональных расстройств и предотвращению роста инвалидизации. Тем не менее исследований, посвященных комплексной оценке ФР при ПсА, все еще недостаточно. Необходимо дальнейшее изучение способов ранней диагностики ПсА с целью оптимизации его лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boehncke WH, Schün MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
2. Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev*. 2019 Jun;18(6):565-75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007.
3. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2; 391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4.
4. 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.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
5. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логина ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EY, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)].
6. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1; 56(12):2109-13. doi: 10.1093/rheumatology/kex323.
7. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858.
8. Burgers LE, Raza K, van der Helm, van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019 Apr 3;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870. eCollection 2019.
9. Van Steenberg HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ, et al. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jan;14(1): 32-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.185.
10. https://www.who.int/topics/risk_factors/ru/
11. Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C, et al. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan;51(1):78-9. doi: 10.1136/ard.51.1.78.
12. De Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol*. 2014 Nov;94(6):627-34. doi: 10.2340/00015555-1833.
13. Van Mechelen M, Lories RJ. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Mar;28(2):176-80. doi: 10.1097/BOR.0000000000000254.
14. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, et al. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):672-6. doi: 10.1136/ard.2007.073932.
15. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol*. 2002 Apr; 29(4):757-62.
16. Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug; 63(8):1091-7. doi: 10.1002/acr.20496.
17. Schwartz J, Evers AW, Bundy C, Kimball AB. Getting under the Skin: Report from the International Psoriasis Council Workshop on the Role of Stress in Psoriasis. *Front Psychol*. 2016 Feb 2;7:87. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00087. eCollection 2016.
18. Trojaska E, Zaleska M, Galus R. Influence of exogenous and endogenous factors on the course of psoriasis. *Pol Merkur Lekarski*. 2015 Mar;38(225):169-73.
19. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494.
20. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A271-6. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.014.
21. Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2388-400. doi: 10.1001/jama.2018.7028.
22. Tasdelen OY, Yurdakul FG, Duran S, Bodur H. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015 May; 18(4):466-9. doi: 10.1111/1756-185X.12464.
23. Elnady BD, Desouky D, Elkhoully T, et al. Isotretinoin induced seronegative spondyloarthropathy: magnetic resonance imaging as diagnostic and prognostic biomarker [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017;69(Suppl. 10):1569.
24. Henning P, Conaway HH, Lerner UH. Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Mar 11;6:31. doi: 10.3389/fendo.2015.00031.
25. Wu S, Han J, Qureshi AA. Use of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen (paracetamol), and risk of psoriasis and psoriatic arthritis: a cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2015 Feb;95(2):217-23. doi: 10.2340/00015555-1855.
26. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and Risk of Incident Psoriasis Among Women and Men in the United States: A Combined Analysis. *Am J Epidemiol*. 2012 Mar 1;175(5):402-13. doi: 10.1093/aje/kwr325. Epub 2012 Jan 12.
27. Hui M, Doherty M, Zhang W. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1231-7. doi: 10.1136/ard.2010.142323.
28. Xie W, Huang H, Deng X, et al. Modifiable lifestyle and environmental factors associated with onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):701-11. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.060.
29. Nguyen UDT, Zhang Y, Lu N, et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):119-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211625.
30. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):219-24. doi: 10.1136/ard.2010.147793.
31. Green A, Shaddick G, Charlton R, et al; PROMPT study group. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):714-20. doi: 10.1111/bjd.18227.
32. Maciejewska-Radomska A, Szczerkowska-Dobosz A, Rebal K, et al. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Dec;32(6): 455-8. doi: 10.5114/pdia.2014.40982

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.11.2021/30.12.2021/11.01.2022

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.

Переверзина Н.О. <https://orcid.org/0000-0003-1563-9475>

Круглова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

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

Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации

Ли́ла А.М.^{1,2}, Дубинина Т.В.¹, Древал ́ Р.О.³, Лапшина С.А.⁴, Заботина А.Н.³

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³НП «Центр Социальной Экономики», Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

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

³Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1; ⁴Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Цель исследования — оценка экономического бремени анкилозирующего спондилита (АС) и нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) в Российской Федерации, а также доступности и экономических перспектив более полного обеспечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) больных АС и нр-аксСпА.

Пациенты и методы. Проанализированы распространенность АС и нр-аксСпА и организационные аспекты обеспечения ГИБП данной категории больных.

Разработана вариативная модель в Microsoft Excel, которая позволяет рассчитать показатели экономического бремени АС и нр-аксСпА в Российской Федерации с учетом потерь, связанных с утратой трудоспособности и инвалидизацией, а также низкой доступностью ГИБП.

При подготовке исследования были изучены данные реальной клинической практики и мнения экспертов в области аксиального спондилоартрита из различных субъектов Российской Федерации.

Экономическое бремя рассчитывалось как сумма прямых и косвенных затрат на 1 пациента и на популяцию в целом. Дополнительно определялось удельное экономическое бремя на душу населения.

Результаты и обсуждение. По экспертной оценке, распространенность АС и нр-аксСпА на сегодня составляет 105,0 и 33,2 тыс. человек соответственно. Актуальное экономическое бремя АС за 2019 г. оценено в 21,9 млрд руб. на популяцию, или в 395,5 тыс. руб. на 1 пациента. Соотношение прямых и косвенных затрат составляло 1:4, т. е. 4,7 млрд руб. — прямые затраты (84,3 тыс. руб. на 1 пациента) и 17,2 млрд руб. — косвенные затраты (311,2 тыс. руб. на 1 пациента). Бремя на душу населения — 149 руб.

Актуальное экономическое бремя нр-аксСпА за 2019 г. достигало 3,0 млрд руб. на популяцию, или 182,9 тыс. руб. на 1 пациента. Соотношение прямых и косвенных затрат расценено как 2:5, или 0,9 млрд руб. — прямые затраты (53,0 тыс. руб. на 1 пациента) и 2,2 млрд руб. — косвенные затраты (130,0 тыс. руб. на 1 пациента). Бремя на душу населения — 21 руб.

Заключение. Экономическое бремя АС и нр-аксСпА может быть снижено за счет обеспечения пациентов ГИБП в необходимом объеме: 15% пациентов при АС и 10% при нр-аксСпА. Из-за несовершенства нормативной базы пациенты с нр-аксСпА испытывают серьезные трудности при получении данной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения и обязательного медицинского страхования. При обеспечении ГИБП около 15 и 10% больных АС и нр-аксСпА соответственно на горизонте 5 лет ожидается снижение инвалидизации на 75% и временной утраты трудоспособности на 60%. При этом экономическое бремя за 5 лет уменьшится примерно на 40% для каждой нозологии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; актуальность; эпидемиология; инвалидизация; базисная терапия; генно-инженерные биологические препараты; экономическое бремя; социальное бремя; лекарственное обеспечение; нормативно-правовые акты.

Контакты: Руслан Орестович Древал; dreval.ruslan@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Древал РО и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(1):20–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25

Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation

Lila A.M.^{1,2}, Dubinina T.V.¹, Dreval R.O.³, Lapshina S.A.⁴, Zabolina A.N.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Nonprofit Partnership «Center for Social Economics», Moscow;

⁴Kazan State Medical University, Kazan

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia;

³111, Leninsky prospect, build. 1, Moscow 119421, Russia; ⁴49, Butlerova street, Kazan 420012, Russia

Objective: to assess the economic burden of ankylosing spondylitis (AS) and non-radiological axial spondyloarthritis (nr-axSpA) in the Russian Federation, as well as the availability and economic prospects for more complete provision of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) to patients with AS and nr-axSpA.

Patients and methods. The prevalence of AS and nr-axSpA and organizational aspects of providing with bDMARDs to this category of patients were analyzed.

A variant model has been developed in Microsoft Excel, allows to calculate the indicators of the economic burden of AS and nr-axSpA in the Russian Federation, taking into account the economic losses associated with disability, as well as the low availability of bDMARDs.

During study preparation, data from real clinical practice and the opinions of experts in the field of AS from various regions of the Russian Federation were studied.

The economic burden was calculated as the sum of direct and indirect costs per patient and the population. Additionally, the specific economic burden per capita was determined.

Results and discussion. According to expert estimates, the prevalence of AS and nr-axSpA today is 105.0 and 33.2 thousand people, respectively. The current economic burden of the AS for 2019 is estimated at 21.9 billion rubles per population, or 395.5 thousand rubles for 1 patient. The ratio of direct and indirect costs was 1:4, i.e. 4.7 billion rubles — direct costs (84.3 thousand rubles per 1 patient) and 17.2 billion rubles — indirect costs (311.2 thousand rubles per 1 patient). The burden per capita — 149 rubles.

Nr-axSpA's current economic burden in 2019 reached 3.0 billion rubles, or 182.9 thousand rubles for 1 patient. The ratio of direct and indirect costs is estimated as 2:5, or 0.9 billion rubles — direct costs (53.0 thousand rubles per 1 patient) and 2.2 billion rubles — indirect costs (130.0 thousand rubles per 1 patient). The burden per capita — 21 rubles.

Conclusion. The economic burden of AS and nr-axSpA can be reduced by providing patients with bDMARDs in the required amount: 15% of patients with AS and 10% with nr-axSpA. Due to the imperfection of the regulatory framework, patients with nr-axSpA experience serious difficulties in receiving this therapy within the framework of preferential drug coverage and compulsory health insurance.

With the provision of bDMARDs for about 15 and 10% of patients with AS and nr-axSpA, respectively, on the horizon of 5 years, a decrease in disability by 75% and temporary disability by 60% is expected. At the same time, the economic burden for 5 years will decrease by about 40% for each nosology.

Key words: ankylosing spondylitis; non-radiological axial spondyloarthritis; relevance; epidemiology; disability; basic therapy; biological disease-modifying antirheumatic drugs; economic burden; social burden; drug supply; regulations.

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; dreval.ruslan@gmail.com

For reference: Lila AM, Dubinina TV, Dreval RO, et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25

Международная группа по оценке спондилоартритов (СПА) ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) предлагает выделять два клинических варианта этих заболеваний — аксиальный СПА (аксСПА) и периферический СПА. В свою очередь, аксСПА подразделяют на анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСПА (нр-аксСПА) [1].

АС (M45.0) характеризуется обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз [2]. Медленное развитие рентгенологических изменений, характерных для сакроилиита (СИ), является одной из причин поздней диагностики — через 7–10 лет и более с момента появления первых симптомов заболевания [3]. АС сопровождается высокой инвалидизацией пациентов трудоспособного возраста: почти 50% больных в среднем в возрасте 40 лет становятся инвалидами [4].

Диагностика нр-аксСПА основывается на выявлении клинической картины, сходной с таковой АС, и признаков активного воспаления в КПС, которые можно визуализировать с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), при отсутствии достоверного рентгенологического СИ. Алгоритм диагностического поиска при наличии хронической боли в спине, возникшей в возрасте до 45 лет, предполагает типирование HLA-B27 или проведение МРТ КПС с обязательным включением в протокол обследования режима подавления жира — STIR [5].

Доказано, что по степени активности и основным клиническим проявлениям пациенты с АС и нр-аксСПА суще-

ственно не различаются. При длительном наблюдении у подавляющего большинства пациентов с нр-аксСПА, особенно при неадекватном лечении, появляются рентгенологические признаки СИ, что дает основание диагностировать АС. Тем не менее у части из них даже через много лет после начала заболевания АС не развивается [6–9].

Распространенность АС ассоциируется с выявлением антигена HLA-B27 в конкретной популяции и нарастает от экватора (0%) к приарктическим регионам (25–40%). У жителей средних широт и европеоидной расы распространенность АС колеблется от 0,1 до 0,2% [10]. Пик заболеваемости АС приходится на возраст 25–35 лет. В настоящее время соотношение заболеваемости у мужчин и женщин приближается к 2:1, а на ранних стадиях — к 1:1 [9].

Официальная статистика Минздрава России не содержит данных о распространенности АС и нр-аксСПА. В отличие от ряда других ревматических заболеваний (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА) и псориазный артрит (ПсА), в ежегодных статистических сборниках представлена только общая информация о группе спондилопатий (M45–49; табл. 1).

Согласно сведениям Минздрава России, в 2019 г. зарегистрировано 125 600 больных спондилопатиями, среди которых доля АС может составлять 44% [11–12]. Точных данных о распространенности нр-аксСПА нет.

Тяжесть течения АС и нр-аксСПА обусловлена не только поражением позвоночника, периферических суставов и энтезисов, но и системными проявлениями хронического вос-

Таблица 1. Общая заболеваемость РЗ и спондилопатиями, по данным Минздрава России за 2019 г., тыс.
Table 1. Incidence of RD and spondylopathies, according to the Russian Ministry of Health in 2019, thousand people

Нозология	Общая заболеваемость
РА	324,5
Спондилопатии (M45–M49), включая АС и нр-аксСпА	125,6
ПсА	20,8

палительного процесса, повышенным риском развития коморбидных заболеваний и осложнений, которые увеличивают риск смерти. Для снижения активности заболевания, поддержания функционального состояния, предотвращения структурного прогрессирования пациенты нуждаются в лечении на протяжении всей жизни.

Первой линией терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты, у пациентов с поражением периферических суставов дополнительно используются синтетические базисные противовоспалительные препараты. При неэффективности данного лечения показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13].

Нерешенность терминологических проблем, связанных с применением классификационных критериев аксСпА, оказывает существенное влияние на доступность терапии. В МКБ-10 АС кодируется как M45.0, прямого кода МКБ-10 для нр-аксСпА не существует [14]. С учетом возможности установления диагноза согласно клиническим данным для нр-аксСпА используется код M46.8 – другие уточненные воспалительные спондилопатии [15].

Назначать ГИБП больным АС позволяют не только льготные каналы: Федеральный закон (ФЗ) №178, постановление Правительства (ПП) РФ №890, но и средства Федерального фонда обязательного медицинского страхования, включенные в базовую программу (БП) обязательного медицинского страхования (ОМС) и высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). Обеспечение пациентов ГИБП в системе БП ОМС предусматривает использование в рамках клинко-статистических групп ds36.004 (дневной стационар, ДС) и st36.003 (круглосуточный стационар, КС) «лечения с применением ГИБП и селективных иммунодепрессантов». В текущих условиях возможности использования ГИБП в системе ОМС (БП ОМС и согласно перечню ВМП БП ОМС) при нр-аксСпА ограничены из-за отсутствия кода M46.8 как критерия оплаты при формировании тарифов. Существующие нормативные диспропорции характерны и для действующей МКБ-10. В 2022 г. начнет полностью функционировать МКБ-11, однако в России ее внедрение завершится лишь к 2027 г. В МКБ-11 АС и нр-аксСпА будут кодироваться как аксСпА. Помимо указанных состояний, в этой классификации отдельными номенклатурными единицами будут обозначены периферический СпА, ПсА и прочие СпА. Сложный и длительный процесс перехода на МКБ-11 тормозит решение вопросов нормативного урегулирования обеспечения ГИБП больных нр-аксСпА. Ситуация может улучшиться с января 2022 г., так как в дополнение к МКБ-11 вступают в силу изменения ФЗ №323. В соответствии с этими изменениями клинические рекомендации рассматриваются как основа для разработки критериев качества и стан-

дартов медицинской помощи, с учетом которых будут определяться тарифы в системе ОМС.

Сегодня основанием для получения пациентами с нр-аксСпА ГИБП являются: 1) решение врачебной комиссии при назначении лекарственных препаратов по жизненным показаниям; 2) ФЗ №178 и ПП №890, предусматривающие назначение лекарственных средств при наличии статуса «инвалид». Таким образом, при нр-аксСпА доступ к высокоэффективной терапии серьезно затруднен. Существует когорта больных нр-аксСпА, не обеспеченных современным лечением, позволяющим сохранить трудоспособность.

Отсутствие объективной возможности для назначения терапии ГИБП всем нуждающимся в ней пациентам – одна из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Раннее применение данной терапии лимитировано не только необходимостью доработки традиционных схем лечения заболевания, но и в большей степени невозможностью отменить ГИБП в тех случаях, когда больные длительно получают их по причине рецидива заболевания на фоне прекращения терапии. В результате новые пациенты, которым показано лечение ГИБП, вынуждены ожидать своей «очереди» из-за ограниченного финансирования [11].

В России (по состоянию на ноябрь 2020 г.) для терапии АС зарегистрировано 5 оригинальных препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α : адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), инфликсимаб (ИНФ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ) и 3 ингибитора интерлейкина 17: секукинумаб (СЕК), натакимаб (НТК) и иксекизумаб (ИКСЕ). Для лечения нр-аксСпА по зарегистрированному показанию применяются АДА, ГЛМ, ИКСЕ, ЦЗП, ЭТЦ. В настоящее время изучается эффективность и переносимость НТК при нр-аксСпА, СЕК был зарегистрирован по данному показанию в 2021 г.

Для лечения АС и нр-аксСпА применяются одинаковые дозы ГИБП с аналогичными индукционными схемами введения, если препарат предполагает индукцию (табл. 2).

Цель исследования – оценка экономического бремени АС и нр-аксСпА в Российской Федерации, а также доступности и экономических перспектив более полного обеспечения ГИБП больных АС и нр-аксСпА.

Пациенты и методы. Проанализированы распространенность АС и нр-аксСпА и организационные аспекты обеспечения таких пациентов ГИБП. Разработана вариативная модель в Microsoft Excel, которая позволяет рассчитать показатели экономического бремени АС и нр-аксСпА в Российской Федерации с учетом потерь, связанных с утратой трудоспособности, инвалидизацией, а также низкой доступностью ГИБП.

При подготовке исследования использованы данные реальной клинической практики и мнения экспертов в области аксСпА из различных субъектов Российской Федерации.

Согласно статистике Минздрава России, в 2019 г. зарегистрировано 125 600 больных спондилопатиями, среди которых на долю АС приходилось 44% [11]. Таким образом, расчетное количество больных АС в 2019 г. составило 55 264 человека. На основании цикла глубинных интервью с экспертами был определен средний показатель распространенности нр-аксСпА – 30% от распространенности АС. В итоге в 2019 г. расчетная распространенность нр-аксСпА составила 16 579 и 31 500 человек соответственно по данным Минздрава России и по оценке экспертов.

Таблица 2. Дозы ГИБП, применяемые в условиях стационара и амбулаторно
Table 2. Doses of bDMARDs used in inpatient and outpatient settings

МНН	В условиях стационара		Амбулаторно	
	средняя суточная доза, мг	средняя курсовая доза, мг	средняя суточная доза, мг	средняя курсовая доза, мг
АДА	40	80	40	960
ГЛМ	50	50	50	600
ИНФ	300	600	300	2700
ЦЗП	400	800	400	5600
ЭТЦ	50	150	50	2600
ИКСЕ	80	80	80	960
НТК	120	360	120	3240
СЕК	150	450	150	2250

В настоящей работе приведены результаты анализа экономического бремени АС и нр-аксСпА в Российской Федерации, основанные на сведениях государственной статистики, нормативно-правовых актах и экспертных оценках (в том числе по итогам цикла интервью) с применением преимущественно нормативного метода расчетов. По мнению экспертов, в ГИБП могут нуждаться от 7 до 10% всех больных с нр-аксСпА. Согласно стандартам лечения Минздрава России, усредненная частота предоставления ГИБП больным с диагнозами М07, М09, М45, М46.8, М46.9 составляет 6% при амбулаторном лечении и 25% при стационарном. По данным реальной клинической практики и экспертной оценки, необходимыми ГИБП обеспечены 8,1% больных АС и 5,3% больных нр-аксСпА.

В соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России [16] экономическое бремя рассчитывалось как сумма прямых и косвенных затрат на 1 пациента и на популяцию в целом. Дополнительно определялось удельное экономическое бремя на душу населения.

Результаты и обсуждение. Актуальное экономическое бремя АС за 2019 г. оценено в 21,9 млрд руб. на популяцию, или в 395,5 тыс. руб. на 1 пациента (табл. 3). Соотношение прямых и косвенных затрат составило 1:4, т. е. 4,7 млрд руб. — прямые затраты (84,3 тыс. руб. на 1 больного) и 17,2 млрд руб. — косвенные затраты (311,2 тыс. руб. на 1 пациента). Бремя на душу населения — 149 руб.

Основная часть затрат (60%) в структуре экономического бремени приходилась на недополученный валовой внутренний продукт (ВВП) за счет снижения трудоспособности пациентов. Доля лекарственной терапии в структуре экономического бремени невысока — 8,2%, а непосредственно ГИБП — 5,8% (1,3 млрд руб. в год).

Актуальное экономическое бремя нр-аксСпА за 2019 г. оценено в 3,0 млрд руб. на популяцию, или в 182,9 тыс. руб. на 1 пациента (табл. 4). Соотношение прямых и косвенных затрат составило 2:5, при этом 0,9 млрд руб. — прямые затраты (53,0 тыс. руб. на 1 больного) и 2,2 млрд руб. — косвенные (130,0 тыс. руб. на 1 пациента). Бремя на душу населения — 21 руб.

Недополученный ВВП достиг 50% экономического бремени. Доля затрат на лекарственную терапию была не-

сколько выше, чем при АС, — 13,4% (406 млн руб.), включая 8,5% затрат на ГИБП (258 млн руб.).

Предложения по изменению обеспечения ГИБП были сформированы в ходе полевого экспертного исследования. По оценке профильных специалистов, смещение акцента с КС в сторону ДС снимет лишнюю нагрузку с системы здравоохранения, так как большинство пациентов с АС не нуждаются в полном наборе медицинских услуг, предусмотренных стандартами лечения.

Модель расчета экономического эффекта учитывала существенное увеличение расходов на ГИБП, при этом остальные статьи расходов снижались начиная с 1-го года в связи с уменьшением длительности временной утраты трудоспособности (ВУТ), количества госпитализаций и инвалидизации.

Согласно рекомендациям экспертов, при АС были получены следующие целевые доли охвата ГИБП: общее количество пациентов, нуждающихся в терапии ГИБП, — 15%,

Таблица 3. Структура экономического бремени АС за 2019 г., руб.
Table 3. The structure of the economic burden of AS for 2019, rubles

Показатель	АС	
	на 1 пациента	на популяцию
Прямые затраты	84 334	4 660 611 452
Косвенные затраты	311 165	17 196 201 052
Сумма общих затрат	395 498	21 856 812 504
Бремя на душу населения	149	

Таблица 4. Структура экономического бремени нр-аксСпА за 2019 г., руб.
Table 4. The structure of the economic burden of nr-axSpA for 2019, rubles

Показатель	Нр-аксСпА	
	на 1 пациента	на популяцию
Прямые затраты	52 989	878 504 345
Косвенные затраты	129 925	2 154 019 554
Сумма общих затрат	182 914	3 032 523 899
Бремя на душу населения	21	

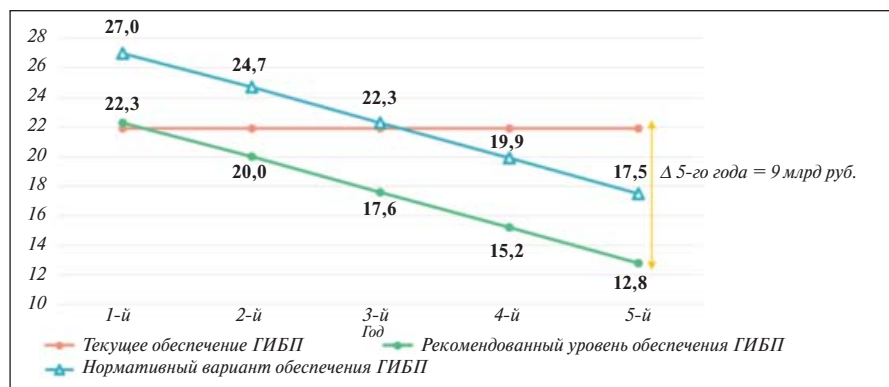


Рис. 1. Изменение экономического бремени АС на протяжении 5 лет, млрд руб.
Fig. 1. Change in the economic burden of the AS over 5 years, billion rubles

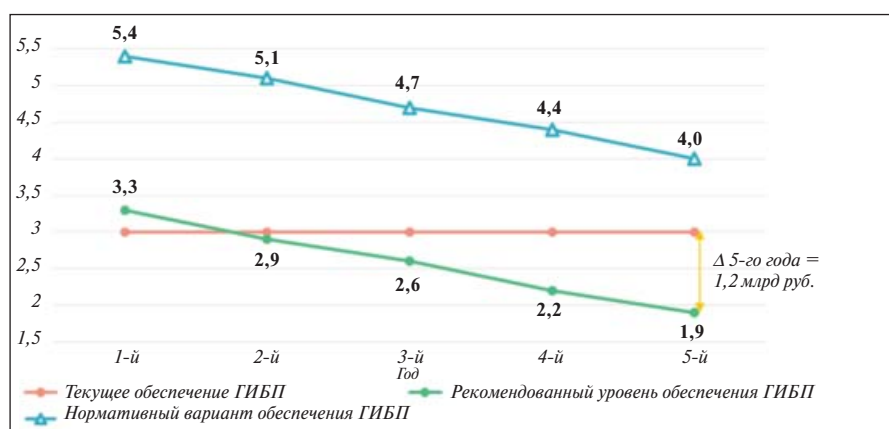


Рис. 2. Изменение экономического бремени нр-аксСпА на протяжении 5 лет, млрд руб.
Fig. 2. Changes in the economic burden of nr-axSpA over 5 years, billion rubles

из них пациентов КС — 1%, ДС — 14%. В 1-й год общая сумма затрат на повышенный уровень обеспечения ГИБП будет превосходить текущую на 1,9% (413,8 млн руб.). Начиная со 2-го года произойдет значимое снижение экономического бремени — на 41% в год по сравнению с 9% ранее. Экономия на затратах со 2-го года составит 1,8 млрд руб., а к 5-му году — уже 9,1 млрд руб. Суммарное снижение экономического бремени за 5 лет достигнет 21,5 млрд руб., т. е. фактически будет равно текущему годовому экономическому бремени (рис. 1).

При нормативном варианте охвата ГИБП (25% стационарных пациентов и 6% амбулаторных) экономическое бремя нр-аксСпА в 1-й год возрастет на 23% — до 27,0 млрд руб. С учетом эффективности данного лечения на горизонте 5 лет суммарный объем расходов снизится до 17,5 млрд руб. и будет ниже текущего объема на 20%, но на 37% выше по сравнению с вариантом охвата ГИБП, рекомендованным экспертами.

При нр-аксСпА были получены следующие целевые доли охвата ГИБП: общее количество пациентов, находящихся на терапии ГИБП, — 10%, из них пациенты КС — 1%, ДС — 8%, амбулаторные — 1%. В 1-й год общая сумма затрат на повышенный уровень обеспечения ГИБП будет выше те-

кущей на 10% (302,0 млн руб.). Начиная со 2-го года отмечается постепенное снижение экономического бремени — на 38% в год по сравнению с 2% ранее. Динамика уменьшения затрат на нр-аксСпА аналогична таковой при АС, хотя в абсолютных цифрах это менее заметно, так как увеличение доли пациентов, нуждающихся ГИБП, было больше на 88% по сравнению с 60% для АС. Экономия на затратах начинается со 2-го года и составляет 53 млн руб., а к 5-му году она достигает 1,2 млрд руб. Суммарное снижение экономического бремени за 5 лет составит 2,1 млрд руб., т. е. 2/3 текущего экономического бремени в год (рис. 2).

При нормативном варианте охвата ГИБП экономическое бремя нр-аксСпА в 1-й год возрастет более чем в 1,5 раза — до 5,4 млрд руб. С учетом эффективности данной терапии на горизонте 5 лет суммарный объем расходов снизится до 4,0 млрд руб., однако останется существенно выше текущего (на 25%). По сравнению с вариантом охвата ГИБП, рекомендованным экспертами, показатель экономического бремени по нормативному варианту будет больше на 64% на старте и на 105% на 5-м году применения модели.

Заключение. АС и нр-аксСпА — хронические заболевания, приводящие к негативным социально-экономическим последствиям в результате инвалидизации больных, ВУТ и высокой стоимости терапии.

Экономическое бремя АС и нр-аксСпА может быть снижено за счет обеспечения пациентов ГИБП в необходимом объеме: 15% пациентов при АС и 10% при нр-аксСпА. Из-за недостаточной проработанности нормативной базы пациенты с нр-аксСпА испытывают серьезные трудности при получении данной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения и ОМС.

При обеспечении ГИБП около 15 и 10% больных АС и нр-аксСпА соответственно на горизонте 5 лет ожидается снижение инвалидизации на 75% и ВУТ на 60%. При этом экономическое бремя за 5 лет уменьшится примерно на 40% для каждой нозологии.

Модель расчета экономического эффекта новой стратегии обеспечения ГИБП предусматривала существенное увеличение затрат на терапию, при этом остальные статьи расходов снижались начиная с 1-го года благодаря уменьшению длительности ВУТ, количества госпитализаций и инвалидизации.

Это означает, что оптимизации медицинской помощи больным АС и нр-аксСпА можно добиться даже при умеренном увеличении объема обеспечения ГИБП

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan; 70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
2. Эрлес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6):657-60. (In Russ.).
- [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015; 53(6):657-60. (In Russ.).]
3. Дубинина ТВ, Эрлес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):43-8.
- [Dubinina TV, Erdes ShF. Causes of late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(2):43-8. (In Russ.).]
4. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрлес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5): 513-19.
- [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014;52(5): 513-19. (In Russ.).]
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:i1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
6. Slobodin G, Eshed I. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2015 Dec;17(12):770-6.
7. Черенцова ИА, Оттева ЭН, Островский АБ. Сравнительная оценка пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):25-8.
- [Cherentsova IA, Otteva EN, Ostrovsky AB. Comparative evaluation of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(Suppl. 1):25-8. (In Russ.).]
8. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33-7.
- [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of the same disease? *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5): 33-7. (In Russ.).]
9. Румянцева ДГ, Эрлес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10.
- [Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (In Russ.).] doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-4-10
10. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3): 441-76. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.003
11. Лила АМ, Древал РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-19.
- [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-19. (In Russ.).] doi: 10/14412/1996-7012-2018-3-112-119
12. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>
13. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84.
- [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(5): 474-84. (In Russ.).]
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Том 1. Часть 1. Москва: Медицина; 1995.
- [*Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em* [The International Statistical Classification of Diseases and Related Health]. 10th Revision. Volume 1. Part 1. Moscow: Meditsina; 1995].
15. Эрлес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-67.
- [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; 51(4):365-67. (In Russ.).]
16. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%601_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2021/28.11.2021/3.12.2021

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.

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

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

Древал Р.О. <https://orcid.org/0000-0002-5109-7772>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-00015474-8565>

Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные)

Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

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

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценка безопасности вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведено одномоментное исследование поступивших на стационарное лечение или обратившихся в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» больных с ИВРЗ, получивших как минимум 1 дозу вакцины против COVID-19 (основная группа). Контрольную группу составили вакцинированные лица без ИВРЗ. Все участники были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты, дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 204 больных с ИВРЗ (151 из них был вакцинирован Спутником V, 31 — Спутником Лайт, 19 — КовиВаком, 3 — ЭпиВакКороной; второй компонент вакцины получили 173 пациента) и 131 испытуемый без ИВРЗ (101 из них был введен Спутник V, 17 — КовиВак, 5 — Спутник Лайт, 2 — ЭпиВакКорона, 6 — Pfizer/BioNTech; второй компонент вакцины получили 124 обследованных). Количество пациентов с ИВРЗ, у которых были зарегистрированы как местные, так и системные реакции на введение первого компонента вакцины, было значимо меньше, чем в контрольной группе (19,6 и 38,9% соответственно; $p < 0,001$). Аналогичные различия отмечались и после введения второго компонента (15,6 и 27,4% соответственно; $p = 0,013$). Такие нежелательные явления (НЯ), как боль в месте инъекции без ограничения движения, слабость, повышение температуры тела, артралгии/миалгии и озноб значимо чаще встречались в контрольной группе после введения первого компонента вакцины. После полной иммунизации НЯ отсутствовали у 35,8% больных с ИВРЗ и у 21% лиц контрольной группы ($p = 0,006$). Обострений ИВРЗ и новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано ни в одном случае.

Заключение. Согласно предварительным данным, вакцинация против COVID-19 у больных с ИВРЗ представляется достаточно безопасной. Необходимы дальнейшие исследования с целью изучения безопасности, иммуногенности и клинической эффективности иммунизации против COVID-19 у ревматологических пациентов.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; COVID-19; вакцинация; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Наталья Валерьевна Муравьева; n-muravyeva@mail.ru

Для ссылки: Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). Современная ревматология. 2022;16(1):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-26-31

Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data)

Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to assess the safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IRD) in real clinical practice.

Patients and methods. A cross-sectional study of patients with IRD, who were admitted to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for inpatient or outpatient treatment. All patients received at least 1 dose of vaccine against COVID-19 (main group). The control group consisted of vaccinated persons without IRD. All participants were interviewed by the researcher by filling out a unified questionnaire, additional information was obtained from medical records.

Results and discussion. The study included 204 patients with IRD (151 of them were vaccinated with Sputnik V, 31 with Sputnik Light, 19 with CoviVac, 3 with EpiVacCorona; 173 patients received the second component of vaccine) and 131 subjects without IRD (101 of them were vaccinated with Sputnik V, 17 — CoviVac, 5 — Sputnik Light, 2 — EpiVacCorona, 6 — Pfizer/BioNTech; 124 patients received the second component of the vaccine). The number of patients with IRD who had both local and systemic reactions after administration of the first component of the vaccine was significantly less than in the control group (19.6 and 38.9%, respectively; $p < 0.001$). Similar differences were noted after administration of the second component (15.6 and 27.4%, respectively; $p = 0.013$). Adverse events (AEs) such as pain at the injection site without restriction of movement, weakness, fever, arthralgia/myalgia and chills were significantly more common in the control group after the administration

of the first component of the vaccine. After complete immunization, AEs were absent in 35.8% of patients with IRD and in 21% of controls ($p=0.006$). Exacerbations of IRD and new autoimmune phenomena were not registered in any case.

Conclusion. According to preliminary data, vaccination against COVID-19 in patients with IRD appears to be quite safe. Further studies are needed to investigate the safety, immunogenicity, and clinical efficacy of COVID-19 immunization in rheumatic patients.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases; COVID-19; vaccination; safety; adverse events.

Contact: Natalia Valerievna Muravyeva; n-muravyeva@mail.ru

For reference: Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-26-31

В декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай) был зарегистрирован первый случай пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. В феврале 2020 г. ВОЗ ввела официальный термин для всех случаев этого заболевания — «коронавирусная болезнь» (Coronavirus disease, COVID-19), а возбудитель инфекции по согласованию с Международным комитетом по таксономии вирусов получил название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). В результате стремительного распространения SARS-CoV-2 по всему миру ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [1]. До настоящего времени в мире регистрируются новые случаи заболевания. По состоянию на начало января 2022 г. в мире насчитывалось более 290 млн подтвержденных случаев заболевания с более чем 5,4 млн летальных исходов [2].

У большинства пациентов COVID-19 характеризуется легким или умеренно тяжелым течением с последующим выздоровлением, однако в некоторых случаях (5–15%) развивается пневмония, требующая госпитализации и вентиляционной поддержки, иногда острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия с полиорганной недостаточностью. Тяжелое течение этого заболевания, особенно у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, заканчивается летально в 20–90% случаев [3].

Основными факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются пожилой возраст и наличие коморбидной патологии. Поскольку у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) частота развития любых инфекций повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самой болезни, так и противоревматических препаратов иммуносупрессивного действия, COVID-19 может представлять особую опасность для этой популяции [4]. По данным двух метаанализов, больные с ИВРЗ имеют более высокую частоту развития COVID-19, а также нарастающий риск госпитализации и летального исхода [5, 6].

Одним из наиболее эффективных методов профилактики инфекционных заболеваний, в том числе у больных с ИВРЗ, остается вакцинация. Известно, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является безопасной и эффективной и показана подавляющему числу пациентов с ИВРЗ [7]. Полагают, что в случае COVID-19 иммунизация также должна уменьшать риск инфицирования и тяжелого течения заболевания. Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности и безопасности вакцин против COVID-19 у лиц без ИВРЗ подтверждают это положение. Однако экстраполировать полученные результаты исследований на популяцию больных с ИВРЗ представляется некорректным. Вместе с тем данные о безопасности вакцин против COVID-19 у больных с ИВРЗ немногочисленны и касаются (за исключением одного исследования) зарубежных вакцин,

которые не лицензированы в России. Поэтому мы предприняли собственное исследование безопасности вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ.

Цель исследования — оценка безопасности вакцин против COVID-19 у больных с ИВРЗ в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с 12 октября 2021 г. по 20 декабря 2021 г. Выборка была сформирована путем последовательного сплошного включения пациентов, поступивших на стационарное лечение ($n=181$, 88,7%) или обратившихся в консультативно-диагностический центр ($n=23$, 11,3%) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». После подписания информированного согласия все участники опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты, дополнительную информацию получали из медицинской документации. Группу контроля составил 131 испытуемый без ИВРЗ.

Статистическая обработка материалов проведена с применением прикладного пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Различия расценивали как значимые при $p<0,05$.

Результаты. В исследование включено 204 больных с ИВРЗ: 161 женщина и 43 мужчины, средний возраст — $50,7\pm 14,6$ года, длительность заболевания — $10,9\pm 9,0$ лет. 119 больных страдали ревматоидным артритом, 25 — анкилозирующим спондилитом, 15 — болезнью Шёгрена, 13 — псориатическим артритом, 9 — недифференцированным спондилоартритом, 8 — системной красной волчанкой, 5 — системной склеродермией, 4 — системными васкулитами, 3 — метаболической артропатией, 2 — болезнью Стилла взрослых, 1 — ревматической полимиалгией. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 137 пациентов: метотрексат — 64, лефлуномид — 29, гидроксихлорохин — 20, сульфасалазин — 17, микофенолата мофетил — 7. Системная глюкокортикоидная терапия проводилась 86 больным. Генно-инженерные биологические препараты или таргетные БПВП использовали 88 пациентов: ритуксимаб — 65, ингибиторы фактора некроза опухоли α — 13, абатацепт — 4, тоцилизумаб — 2, ингибиторы интерлейкина 17A — 2, белимумаб и тофацитиниб — по 1. Монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами получали 17 больных, лечение не проводилось у 22 пациентов. В контрольную группу включен 131 испытуемый: 97 женщин и 34 мужчины, средний возраст — $36,9\pm 14,5$ года.

В структуре коморбидной патологии как у больных с ИВРЗ, так и у лиц без ИВРЗ ведущее место занимали гипертоническая болезнь и ожирение (табл. 1). Тем не менее оба заболевания встречались значимо чаще у больных с ИВРЗ, что, очевидно, можно объяснить более молодым возрастом лиц контрольной группы. Лица из контрольной

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Коморбидная патология и предшествующая вакцинация у больных с ИВРЗ и у лиц контрольной группы
Table 1. Comorbid pathology and previous vaccination in patients with IRD and in the control group

Показатель	Больные с ИВРЗ (n=204)		Контрольная группа (n=131)		p
	n	%	n	%	
Коморбидная патология:					
гипертоническая болезнь	80	39,2	17	13,0	<0,001
ожирение	39	19,1	10	7,6	0,004
ИБС	16	7,8	1	0,8	
СД	13	6,4	4	3,1	
ХСН	5	2,5	1	0,8	
туберкулез легких	4	2,0	0	0	
ОНМК	4	2,0	0	0	
фибрилляция предсердий	3	1,5	1	0,8	
ХБП	3	1,5	1	0,8	
бронхиальная астма	3	1,5	0	0	
ИМ	2	1,0	0	0	
первичный билиарный холангит	2	1,0	0	0	
хронический гепатит В	2	1,0	0	0	
другая патология	10	4,9	0	0	
Вакцинация за последние 3 года:					
против гриппа	41	20,1	69	52,7	<0,001
против пневмококковой инфекции	25	12,3	12	9,2	>0,05
НЯ после вакцинации	10	4,9	23	17,6	<0,001

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП — хроническая болезнь почек; ИМ — инфаркт миокарда.

группы иммунизировались против гриппа значимо чаще, чем больные с ИВРЗ, в то время как частота вакцинации против пневмококковой инфекции в обеих группах была сопоставима (см. табл. 1). В целом охват больных с ИВРЗ вакцинацией против основных вакциноуправляемых инфекций является неудовлетворительным, что требует активной работы с пациентами в этом направлении. Интересным представляется также то, что нежелательные явления (НЯ) после вакцинации в прошлом значимо чаще встречались в контрольной группе.

151 больной с ИВРЗ был вакцинирован векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 31 — Спутником Лайт, 19 — инактивированной вакциной КовиВак, 3 — пептидной вакциной ЭпиВакКорона. Второй компонент вакцины получили 173 пациента (все пациенты, за исключением тех, кто вакцинировался Спутником Лайт). 101 испытуемый контрольной группы иммунизирован вакциной Спутник V, 17 — КовиВак, 5 — Спутник Лайт, 2 — ЭпиВакКорона, 6 — мРНК вакциной Pfizer/BioNTech (BNT162b2). Второй компонент вакцины получили 124 человека.

В целом местные и системные поствакцинальные НЯ были диагностированы как у больных с ИВРЗ, так и у лиц контрольной группы (табл. 2).

После введения первого компонента вакцины только местные НЯ наблюдались у 22 (10,8%) больных с ИВРЗ и у 11 (8,4%) лиц контрольной группы, в то время как системные НЯ — у 48 (23,5%) и 29 (22,1%) соответственно. Эти различия были статистически незначимы. Однако количество пациентов с ИВРЗ, у которых были зарегистрированы как местные, так и системные реакции на введение первого компонента вакцины, было значимо меньше, чем в контрольной группе (19,6 и 38,9% соответственно; $p < 0,001$). В контрольной группе значимо чаще встречались боль в месте инъекции без ограничения движений конечности, слабость, повышение температуры тела, озноб, миалгии/артралгии. Какие-либо НЯ после введения первого компонента вакцин отсутствовали значимо чаще у больных

с ИВРЗ по сравнению с лицами контрольной группы (46,1 и 30,5% соответственно; $p = 0,005$). У пациентки 44 лет, страдающей РА, после введения вакцины Спутник Лайт документирована серьезная неблагоприятная реакция — отек Квинке, — в дальнейшем разрешившаяся без каких-либо последствий при назначении 500 мкг эпинефрина внутримышечно и 90 мг преднизолона внутривенно струйно.

После введения второго компонента вакцины доля пациентов с ИВРЗ, у которых отмечались только системные НЯ, оказалась значимо большей, чем среди лиц контрольной группы — 26,6 и 15,3% соответственно ($p = 0,021$). Среди НЯ на второй компонент вакцины наиболее часто встречались боль в месте инъекции без ограничения движений, слабость, повышение температуры тела, миалгии/артралгии, головная боль. Количество больных с ИВРЗ, у которых после введения второго компонента вакцины зафиксировано сочетание местных и системных НЯ, было значимо меньше, чем лиц контрольной группы, и составило соответственно 27 (15,6%) и 34 (27,4%), $p = 0,013$. После введения второго компонента вакцины у больных с ИВРЗ НЯ также отсутствовали чаще, чем в контроле (в 50,3 и 44,4% случаев соответственно; $p > 0,05$), однако различия были статистически незначимы. Серьезных НЯ на введение второго компонента вакцин не зарегистрировано.

После полной иммунизации у больных с ИВРЗ НЯ отсутствовали значимо чаще по сравнению с контролем — в 35,8 и 21% случаев соответственно ($p = 0,006$). Эти данные могут свидетельствовать в пользу лучшей переносимости вакцинации против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ.

После полной вакцинации обострение ИВРЗ в виде артралгий с кратковременной утренней скованностью изначально предполагалось у 2 (1%) больных РА. Однако в процессе динамического обследования и наблюдения за пациентами эти симптомы регрессировали самостоятельно без дополнительного лечения, при этом острофазовые воспалительные показатели (СОЭ, СРБ) оставались в пределах

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. НЯ после введения первого и второго компонентов вакцин против COVID-19
Table 2. AEs after administration of the first and second components of COVID-19 vaccines

НЯ			Первый компонент		p			Второй компонент		p
	больные		контрольная			больные		контрольная		
	с ИВРЗ (n=204) п	%	группа (n=131) п	%		с ИВРЗ (n=173) п	%	группа (n=124) п	%	
Местные реакции										
Боль: без ограничения движений	40	19,6	47	35,9	<0,001	26	15,0	34	27,4	0,009
с ограничением движений	19	9,3	11	8,4	>0,05	9	5,2	8	6,5	
Отек или гиперемия	17	8,3	14	10,7	>0,05	13	7,5	16	12,9	>0,05
Системные реакции										
Слабость	54	26,5	51	38,9	0,017	51	29,5	32	25,8	>0,05
Температура тела >37,0 °С	45	22,1	54	41,2	<0,001	39	22,5	33	26,6	>0,05
Артралгии/миалгии	26	12,7	35	26,7	0,002	23	13,3	22	17,7	>0,05
Головная боль	18	8,8	20	15,3	>0,05	15	8,7	10	8,1	>0,05
Озноб	10	4,9	32	24,4	<0,001	9	5,2	12	9,7	
Тошнота или рвота	7	3,4	2	1,5		4	2,3	1	0,8	
Сонливость	5	2,5	2	1,5		4	2,3	0	0	
Повышение АД	3	1,5	2	1,5		3	1,7	2	1,6	
Головокружение	3	1,5	1	0,8		2	1,2	0	0	
Металлический привкус во рту	2	1,0	0	0		0	0	0	0	
Потливость	1	0,5	1	0,8		3	1,7	0	0	
Диарея	0	0	1	0,8		3	1,7	0	0	
Сыпь	0	0	0	0		2	1,2	0	0	
Отек Квинке	1	0,5	0	0		0	0	0	0	
Другие	6	2,9	4	3,1		4	2,3	3	2,4	

Примечание. АД – артериальное давление.

нормальных величин. После коллегиального обсуждения предположение о рецидиве РА было отвергнуто в обоих случаях, а указанные проявления расценены как поствакцинальная реакция. Новых аутоиммунных феноменов выявлено не было.

При сопоставлении безопасности вакцин у больных с ИВРЗ в двух возрастных группах (20–59 лет и 60–83 года) наиболее частыми НЯ на введение как первого, так и второго компонента вакцины были боль в месте инъекции без ограничения движений, слабость, повышение температуры тела, миалгии/артралгии и головная боль. Однако, несмотря на тенденцию к более редкому возникновению этих проявлений в группе лиц старше 60 лет, статистически значимое различие наблюдалось только в частоте развития слабости после введения первого компонента (30,5 и 17,5% соответственно; $p < 0,001$). В целом, несмотря на небольшой размер выборки, можно предположить, что переносимость вакцин против COVID-19 в рассматриваемых возрастных группах значимо не различается.

Изучения клинической эффективности и иммуногенности вакцинации в настоящем исследовании не проводилось. Тем не менее следует отметить, что после полной вакцинации 6,9% больных с ИВРЗ и 8,1% лиц без ИВРЗ сообщили о развитии COVID-19. Особенности течения COVID-19 у вакцинированных лиц авторы планируют оценить в дальнейшем.

Обсуждение. Полученные нами предварительные данные свидетельствуют о безопасности применения зарегистрированных в Российской Федерации вакцин против COVID-19 у больных с ИВРЗ, что согласуется с единственной имеющейся на сегодняшний день работой отечественных исследователей, в которой была оценена переносимость вакцины Спутник V [8]. Основную группу составили 157 пациентов с ИВРЗ, контрольную – 168 лиц без ИВРЗ. Авторы показали, что НЯ встречаются реже в основной группе по сравнению с контрольной группой как после полной вакцинации (78,3 и 89,3% соответственно; $p = 0,01$), так и после введения первого (но не второго) компонента (72 и 82,7% соответственно; $p = 0,024$). Сходные данные о безопасности

вакцинации у больных с ИВРЗ были получены зарубежными исследователями [9–12].

В нашей работе обострение ИВРЗ первоначально предполагалось лишь у 1% больных, однако при дальнейшем наблюдении имевшая место клиническая симптоматика расценена как поствакцинальная реакция. О небольшой частоте обострений ИВРЗ также свидетельствуют данные ряда зарубежных исследователей [9, 12]. В то же время в упомянутой выше работе отечественных авторов указано, что 16,5% пациентов сообщили об обострении ИВРЗ после вакцинации [8]. Однако интерпретировать эти результаты следует взвешенно и с осторожностью, поскольку данные были получены с помощью анонимной онлайн-анкеты, которую участники исследования заполняли самостоятельно, что в совокупности с отсутствием контакта пациента и врача, а также доступа к медицинской документации представляется «слабым звеном» этого исследования. В работе М. Barbhuiya и соавт. [13] указано, что обострение ИВРЗ после введения первого компонента вакцины зарегистрировано у 23% пациентов, второго компонента — у 42,5%, а после полной вакцинации — у 32,7%. Однако установить истинную частоту обострений в рамках этого исследования не представляется возможным, поскольку данные также были получены путем онлайн-анкетирования.

В целом определение связи обострения ИВРЗ с вакцинацией — непростая задача, поскольку признаки активности заболевания достаточно вариабельны. Кроме того, подходы к оценке обострения ИВРЗ у врача и пациента по понятным причинам различаются. Истинное обострение заболевания

после вакцинации можно диагностировать с большей вероятностью только в случае появления клинических симптомов и соответствующих данных лабораторных исследований на фоне ранее диагностированной клинко-лабораторной ремиссии ИВРЗ (медикаментозной или безмедикаментозной) и при длительном наблюдении. Кроме того, схожесть клинической картины (суставной синдром, лихорадка, утомляемость, миалгии), а также короткое время между вакцинацией и возникновением симптоматики могут затруднить разграничение фактического рецидива болезни и ожидаемых поствакцинальных НЯ.

Принимая во внимание минимальный риск обострения заболевания на фоне вакцинации, авторы абсолютно убеждены, что данное обстоятельство не может быть препятствием для применения вакцин против COVID-19 у больных с ИВРЗ. Вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. В настоящее время эта точка зрения одобрена и полностью поддерживается экспертами всех международных и национальных ревматологических научных обществ, включая Ассоциацию ревматологов России [3].

Заключение. Согласно предварительным данным нашего исследования, иммунизация больных с ИВРЗ против COVID-19 с применением вакцин российского производства представляется достаточно безопасной. Однако необходимы дальнейшие исследования с целью оценки безопасности, иммуногенности и клинической эффективности иммунизации против COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123-32.
2. [Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2020;58(2):123-32. (In Russ.)].
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
4. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54.
5. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].
6. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ. COVID-19: ревматологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(16):18-25.
7. [Belov BS, Muravyova NV, Tarasova GM. COVID-19: Rheumatological Aspects. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(16):18-25. (In Russ.)].
8. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. Online ahead of print.
9. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. SARS CoV 2 Infection and COVID 19 Outcomes in Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review And Meta Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 22. doi: 10.1002/art.42030. Online ahead of print.
10. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
11. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(4):23-8.
12. [Bulanov N, Novikov P, Gulyaev S, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(4):23-8. (In Russ.)].
13. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162B2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and general population: a multicenter study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1330-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
14. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1317-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503.
15. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-

CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1306-11.

doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.

12. Gaur P, Agrawat H, Shukla A. COVID-19

vaccine hesitancy in patients with systemic autoimmune rheumatic disease: an interview-based survey. *Rheumatol Int.* 2021 Sep;41(9):1601-5. doi: 10.1007/s00296-021-04938-9.

13. Barbhaiya M, Levine JM, Bykerk VP, et al. Systemic rheumatic disease flares after

SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1352-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220732.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.01.2022/1.02.2022/2.02.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

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 №1021051503137-7.

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.

Куликов А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1040-313X>

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

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

Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов

Меликова Н.А.^{1,2}, Филатова Е.Г.¹, Лиля А.М.^{2,3}

¹Кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

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

Распространенность фибромиалгии (ФМ) в общей популяции составляет 2–8%, а среди пациентов с ревматическими заболеваниями она в 2–3 раза выше. Наличие коморбидной ФМ существенно влияет на течение ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — оценка влияния ФМ на показатели активности РА, особенности болевого синдрома и качество жизни (КЖ) пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом РА. Активность РА оценивалась по индексу DAS28. ФМ диагностировалась согласно критериям ACR 2016 г. с применением опросника диагностики ФМ (FSQ). Пациенты также заполняли опросники центральной сенситизации — ЦС (CSI) и PainDETECT (PD). Оценка интенсивности боли в покое проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см), оценка КЖ — с помощью опросников FIQR и EQ-5D.

Результаты и обсуждение. Обследовано 55 пациентов с РА. ФМ диагностирована у 24 из них (43,6%). Активность РА при наличии и отсутствии ФМ (ФМ+ и ФМ- соответственно) была высокой: индекс DAS28 в группе ФМ+ составил в среднем 4,58 балла, а в группе ФМ- он достигал 5,14 балла ($p=0,227$). Медиана интенсивности боли по ВАШ в группах ФМ+ и ФМ- равнялась 6,5 и 4,0 см соответственно ($p=0,017$). Симптомы ЦС у пациентов с ФМ встречались чаще, чем у пациентов без ФМ ($p=0,004$). Медиана оценки по опроснику PD в группах ФМ+ и ФМ- достигала 17,5 и 11,0 баллов соответственно ($p=0,015$). У пациентов с ФМ были выявлены более низкие показатели КЖ как по EQ-5D ($p=0,037$), так и по FIQR ($p<0,001$).

Заключение. ФМ является серьезным бременем для пациентов с РА. Болевой синдром при наличии ФМ имеет большую интенсивность и распространенность, сопровождается невротическими дескрипторами, что значительно ухудшает КЖ у пациентов с РА.

Ключевые слова: фибромиалгия; ревматоидный артрит; качество жизни; центральная сенситизация.

Контакты: Нажабат Алиевна Меликова; dr.melikova.nazh@mail.ru

Для ссылки: Меликова НА, Филатова ЕГ, Лила АМ. Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов. Современная ревматология. 2022;16(1):32–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-32-37

Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: features of pain syndrome, impact on disease activity and quality of life of patients

Melikova N.A.^{1,2}, Filatova E.G.¹, Lila A.M.^{2,3}

¹Department of neurological diseases, I.M. Sechenov First Moscow Medical State University (Sechenov University), Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian

Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

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

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

The prevalence of fibromyalgia (FM) in the general population is 2–8%, and among patients with rheumatic diseases it is 2–3 times higher. The presence of comorbid FM significantly affects the course of rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to assess the effect of FM on RA activity indicators, features of pain syndrome, and quality of life (QoL) of patients.

Patients and methods. The study included patients with a confirmed diagnosis of RA. RA activity was assessed by the DAS28 index. FM was diagnosed according to the 2016 ACR criteria using the FM Diagnostic Questionnaire (FSQ). Patients also completed the central sensitization questionnaires – CS (CSI) and PainDETECT (PD). Pain intensity at rest was assessed using a visual analog scale (VAS, 10 cm), QoL was assessed using the FIQR and EQ-5D questionnaires.

Results and discussion. 55 patients with RA were examined. FM was diagnosed in 24 of them (43.6%). RA activity in the presence and absence of FM (FM+ and FM- respectively) was high: the DAS28 index in the FM+ group averaged 4.58 points, and in the FM- group it was 5.14 points ($p=0.227$). The median pain intensity according to VAS in the FM+ and FM- groups was 6.5 and 4.0 cm, respectively ($p=0.017$). Symptoms of CS were more common in patients with FM than in patients without FM ($p=0.004$). The median score on the PD questionnaire in the FM+ and FM- groups reached 17.5 and 11.0 points, respectively ($p=0.015$). Patients with FM had lower QoL scores both in EQ-5D ($p=0.037$) and FIQR ($p<0.001$).

Conclusion. FM is a serious burden for RA patients. The pain syndrome in the presence of FM is of greater intensity and prevalence, accompanied by neuropathic descriptors, which significantly worsens the quality of life in patients with RA.

Key words: fibromyalgia; rheumatoid arthritis; the quality of life; central sensitization.

Contact: Najabat Alievna Melikova; dr.melikova.nazh@mail.ru

For reference: Melikova NA, Filatova EG, Lila AM. Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: features of pain syndrome, impact on disease activity and quality of life of patients. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):32–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-32-37

Основным клиническим симптомом фибромиалгии (ФМ) является широко распространенная хроническая боль, а сопутствующими проявлениями — утомляемость, нарушение сна, головная боль, расстройства настроения и когнитивные нарушения. Заболевание встречается во всем мире во всех этнических и социально-экономических группах [1]. Для диагностики ФМ используются различные методы и критерии, поэтому приводятся неоднозначные данные о ее распространенности в общей популяции — от 0,4% (в Греции) до 8,8% (в Турции) [2].

Влияние ФМ на качество жизни (КЖ) весьма значительно. Примерно 35% пациентов с диагнозом ФМ сообщают о трудностях в повседневной деятельности, что значительно больше, чем, например, при хронической обструктивной болезни легких и ревматоидном артрите (РА) [3]. Таким образом ФМ — сложная проблема общественного здравоохранения, имеющая высокую медико-социальную значимость [4].

ФМ может развиваться изолированно, а также на фоне других болезней [1]. Встречаемость ФМ в общей популяции ниже, чем у пациентов с хроническими заболеваниями, особенно с ревматическими (РЗ) и психическими [5]. Общая распространенность ФМ в различных популяциях была изучена в 37 исследованиях ($n=109\,054$): у пациентов терапевтических и ревматологических отделений она составила 15,2% [6].

Связь между ФМ и РЗ хорошо известна. Турецкие авторы, изучавшие ФМ и РЗ, обследовали 835 пациентов с РА, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом, остеоартритом, семейной средиземноморской лихорадкой, болезнью Бехчета, подагрой, синдромом Шёгрена, системными васкулитами, ревматической полимиалгией, полимиозитом с сопутствующей ФМ или без нее. Распространенность ФМ колебалась от 1,4 до 25%, при этом самые низкие показатели были при подагре, а самые высокие — при системных васкулитах [5].

Хроническая боль — одно из основных проявлений иммуновоспалительных РЗ, в том числе РА, определяющее тяжесть страданий, ухудшение КЖ и инвалидизацию больных. Согласно результатам проведенных исследований, хрониче-

ская боль имела у 46% больных РА. Распространенная боль формирует при РА картину коморбидной ФМ, существенно осложняющей ведение пациентов [7]. Вместе с тем влияние ФМ на течение РА, особенности болевого синдрома у таких пациентов и наличие сопутствующих нарушений, значительно ухудшающих КЖ, недостаточно освещены в работах отечественных авторов.

Цель исследования — оценка влияния ФМ на показатели активности РА, особенности хронического болевого синдрома и КЖ пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом РА, предъявлявшие жалобы на хроническую боль. Набор пациентов осуществлялся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с февраля по июнь 2021 г. в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование: 1) диагноз РА, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; 2) возраст 18–65 лет; 3) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) наличие воспалительного артрита другой этиологии; 2) наличие тяжелых соматических заболеваний (онкологических болезней, заболеваний почек, печени и др.), хронических болезней в стадии декомпенсации (сахарный диабет и др.); 3) наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с поражением суставов (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полиневропатия и др.); 4) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников; 5) беременность, кормление грудью; 6) отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование с определением активности РА по индексу DAS28. ФМ диагностировали с помощью критериев ACR 2016 г. с применением опросника для диагностики ФМ — FSQ (Fibromyalgia Survey Questionnaire) [8], симптомы цент-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

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

Параметр	ФМ+ (n=24)	ФМ- (n=31)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	2 (8,3) 22 (91,7)	3 (9,7) 28 (90,3)	1,000
Возраст, годы	50,5 [44,5; 59,0] (20–65)	47 [40,0; 52,5] (19–63)	0,200
ИМТ, кг/м ²	27,0 [23,1; 30,2] (16,5–33,2)	23,5 [21,7; 26,0] (17,5–29,7)	0,028
Длительность РА, годы	8,0 [4,75; 18,8] (1–31)	10,0 [5,00; 15,0] (1–32)	0,812
Проводимая терапия, n (%): БПВП ГИБП	16 (66,7) 8 (33,3)	20 (64,5) 11 (35,5)	0,868
СОЭ, мм/ч	14,0 [9,0; 19,3] (2–111)	18,0 [11,0; 30,0] (2–107)	0,300
СРБ, мг/мл	4,9 [1,55; 13,5] (0,3–82,6)	8,0 [1,8; 15,6] (0,2–70,7)	0,653
ЧБС	8,5 [5,25; 13,8] (1–20)	7,0 [5,0; 12,5] (1–24)	0,814
ЧПС	4,0 [2,0; 8,0] (0–12)	6,0 [3,0; 8,0] (0–13)	0,318
DAS28, баллы	4,58 [3,90; 5,51] (3,2–7,38)	5,14 [4,55; 5,70] (3,29–7,31)	0,227
АЦЦП, Ед/мл	202,0 [8,3; 804,0] (0,1–1000)	228,0 [25,8; 919,0] (0,2–1000)	0,517
РФ, МЕ/мл	40,7 [11,8; 93,3] (9,4–666)	90,7 [22,2; 387,0] (9,4–937)	0,100

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор.

Здесь и в табл. 2, 3: там, где не указано иначе, данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили] (Min–Max).

ральной сенситизации (ЦС) определяли с помощью опросника CSI (Central Sensitization Inventory), фенотипы боли – по опроснику PainDETECT (PD), интенсивность боли в покое – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см), КЖ – с помощью опросников FIQR (Fibromyalgia Impact Questionnaire) [9] и EQ-5D (European Quality of Life Instrument).

Критерии диагноза ФМ ACR 2016 г.:

- генерализованная боль – боль, определяемая по крайней мере в 4 из 5 областей (исключая нижнюю челюсть, грудную клетку и живот);
- присутствие симптомов на аналогичном уровне не менее 3 мес;
- болевой индекс – WPI (Widespread Pain Index) ≥ 7 баллов и оценка по шкале тяжести симптомов – SSS (Symptom Severity Scale) ≥ 5 баллов или WPI – от 4 до 6 баллов и SSS ≥ 9 баллов;
- диагноз ФМ является достоверным независимо от других диагнозов. Диагноз ФМ не исключает наличия других клинически значимых заболеваний [10, 11].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №20 от 17.12.2020 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS19.0. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и минимального и максимального значений (Min–Max), качественные показатели – в виде процентного отношения. Для сравнения количественных показателей применялся критерий Манна–Уитни для независимых переменных, качественных

данных – критерий χ^2 Пирсона. В случаях, когда анализ проводился по небольшому количеству переменных (< 5), использовали точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 55 пациентов с РА (5 мужчин и 50 женщин), поступивших в ревматологический стационар для коррекции терапии. Медиана возраста участников исследования составила 47 [43; 56] лет, длительности заболевания – 10 [5; 17] лет.

Все пациенты заполняли опросник диагностики ФМ FSQ и были разделены на две группы. В основную группу вошли 24 (43,6%) больных с ФМ (ФМ+), в контрольную – 31 (56,4%) пациент без ФМ (ФМ-). Характеристика больных представлена в табл. 1.

Ни у одного из больных не было ремиссии или низкой активности РА. Минимальное значение индекса DAS28 в обеих группах составляло 3,2. Умеренную активность РА в основной группе имели 13 (59,1%), высокую – 9 (40,9%) больных, в контрольной группе – 15 (51,7%) и 14 (48,3%) соответственно. Значимой связи между наличием ФМ и активностью РА по индексу DAS28 не выявлено ($p=0,336$).

Группы пациентов не различались по характеру проводимой терапии. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) получали 8 пациентов (33,3%) основной и 11 (35,5%) контрольной группы. В остальных случаях проводилось лечение синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Значимые различия между группами выявлены только по индексу массы тела (ИМТ), медиана которого в группе ФМ+ составила 27,0 [23,1; 30,2] кг/м², а в группе ФМ- она была ниже 23,5 [21,7; 26,0] кг/м² ($p=0,028$). По другим пара-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Особенности болевого синдрома у больных РА основной и контрольной групп
Table 2. Features of pain syndrome in RA patients of the main and control groups

Параметр	ФМ+	ФМ-	p
Боль по ВАШ, см	6,5 [4,75; 8,0] (2–10)	4,0 [2,5; 7,0] (1–10)	0,017
WPI, баллы	10,0 [8,75; 13,0] (4–16)	4,0 [3,0; 6,0] (0–15)	<0,001
SSS, баллы	7,0 [6,0; 9,0] (5–11)	5,0 [4,0; 7,0] (0–10)	<0,001
CSI, баллы	47,0 [40,5; 58,8] (28–76)	36,0 [29,5; 44,0] (5–65)	0,002
PD, баллы	17,5 [10,0; 23,3] (1–30)	11,0 [6,50; 13,5] (1–21)	0,015
НБ, % (n): отсутствует возможная высоковероятная	37,5 (9) 16,7 (4) 45,8 (11)	67,7 (21) 25,8 (8) 6,5 (2)	0,003

Примечание. НБ – невропатическая боль.

Таблица 3. КЖ у больных РА основной и контрольной групп
Table 3. QoL in RA patients of the main and control groups

Параметр	ФМ+	ФМ-	p
FIQR, баллы	57,4 [45,2; 65,8] (9,0–83,2)	30,8 [15,9; 44,3] (9,5–87,7)	<0,001
EQ-5D, коэффициент	0,555 [0,42; 0,59] (-0,07–0,69)	0,59 [0,52; 0,69] (-0,02–0,8)	0,037

метрам значимых различий не обнаружено, тогда как при анализе особенностей болевого синдрома все изучаемые показатели оказались значимо выше у пациентов основной группы (табл. 2). Полученные результаты позволяют высказать мнение о том, что в патогенез хронического болевого синдрома при РА наряду с аутоиммунным воспалением вносит вклад и ряд других факторов.

Особенности болевого синдрома. Медиана значений боли в покое в основной и контрольной группах составила 6,5 [4,75; 8,0] и 4,0 [2,5; 7,0] см соответственно ($p=0,017$). При этом клинически значимую боль (≥ 4 см) испытывали 18 (75,0%) пациентов основной группы и 14 (45,2%) контрольной. Выявлена статистически значимая связь между наличием ФМ и клинически значимым болевым синдромом ($p=0,026$).

Показатели WPI и SSS, которые являются основной частью пересмотренных критериев диагностики ФМ ACR (American College of Rheumatology) 2016 г., значимо различались в основной и контрольной группах. Медиана WPI, позволяющего оценить распространенность боли, составила в основной группе 10,0 [8,75; 13,0] баллов, в контрольной – 4,0 [3,0; 6,0] балла ($p<0,001$), а SSS – 7,0 [6,0; 9,0] и 5,0 [4,0; 7,0] баллов соответственно ($p<0,001$).

По опроснику CSI медиана оценки у пациентов основной группы равнялась 47,0 [40,5; 58,8] баллам, контрольной – 36,0 [29,5; 44,0] баллам ($p=0,002$). Симптомы ЦС (>40 баллов) выявлены у 18 (75,0%) участников основной и у 11 (35,5%) контрольной группы. Отмечалась значимая связь между наличием ФМ и симптомами ЦС ($p=0,004$), что подтверждает опубликованные ранее данные о ведущей роли ЦС в патогенезе ФМ [7, 12].

Наличие НБ определяли по опроснику PD, медиана оценки составила 17,5 [10,0; 23,3] и 11,0 [6,50; 13,5] баллов в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,015$). НБ отсутствовала у 37,5% ($n=9$) пациентов основной группы

и 67,7% ($n=21$) контрольной группы, НБ предположительно имела соответственно у 16,7% ($n=4$) и 25,8% ($n=8$) пациентов и была высоковероятной соответственно у 45,8% ($n=11$) и 6,5% ($n=2$). Обнаружена значимая связь между представленностью невропатического компонента боли и наличием ФМ ($p=0,003$).

КЖ пациентов с РА. КЖ оценивалось по пересмотренному опроснику влияния фибромиалгии (FIQR) и опроснику здоровья (EQ-5D). Анализ КЖ выявил статистически значимые различия в основной и контрольной группах по данным как EQ-5D: 0,555 [0,42; 0,59] и 0,59 [0,52; 0,69] соответственно ($p=0,037$), так и FIQR: 57,4 [45,2; 65,8] и 30,8 [15,9; 44,3] соответственно ($p<0,001$). Как видно из табл. 3, у пациентов основной группы КЖ оказалось значимо ниже, чем у больных контрольной группы. Опросник FIQR также позволяет оценить степень тяжести ФМ. В основной группе она была низкой у 5 (20,8%), средней – у 11 (45,8%) и тяжелой – у 7 (29,2%) пациентов.

Обсуждение. В настоящем исследовании были изучены влияние ФМ на активность РА и КЖ пациентов, а также особенности болевого синдрома на фоне коморбидной ФМ и без нее; распространенность ФМ при РА составила 43,6%. По данным других авторов, она колеблется от 12 до 48% [13].

Воспалительную активность у пациентов с РА мы определяли по индексу DAS28. По данным большинства авторов, оценивавших влияние ФМ на показатели активности РА, у больных с ФМ значения DAS28 были выше, чем у пациентов без ФМ [14–17]. В исследовании M.S. El-Rabbat и соавт. [14] DAS28 значимо коррелировал с болевым индексом WPI и шкалой тяжести симптомов SSS. Вероятно, более высокие показатели активности РА при сопутствующей ФМ обусловлены компонентами DAS28, которые оцениваются с участием пациента (общей оценкой состояния здоровья по ВАШ и ЧБС). За счет этих параметров может происходить

искусственное завышение значения DAS28, поэтому при оценке поражения суставов целесообразно опираться не только на жалобы пациента, но и на данные инструментальных методов обследования (УЗИ, магнитно-резонансной томографии и др.).

Мы не выявили значимых различий между пациентами с ФМ и без нее как по индексу DAS28 ($p=0,227$), так и по отдельным признакам воспалительной активности, таким как СОЭ, СРБ, ЧБС и ЧПС. А.С. Gist и соавт. [13], оценивавшие влияние ФМ на статус больных РА в австралийской популяции, также не установили значимых различий по индексу DAS28 в группах с ФМ и без нее. Однако пациенты с ФМ имели более низкое КЖ и нуждались в применении большего числа лекарственных препаратов.

Боль — одна из наиболее важных проблем для пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и основным параметр, по которому они оценивают активность заболевания [18]. Исследования последних лет показали, что в патогенезе хронического болевого синдрома при РА могут участвовать не только воспалительные, но и нейрогенные (ноципластические и невропатические) механизмы. При РЗ ЦС играет важную роль в формировании хронической боли, которая сопровождается стойким повышением болевой чувствительности и снижением антиноцицептивных влияний [7]. Именно этот тип боли, обусловленный ЦС, имеется при ФМ [19]. Клинические признаки ЦС в нашем исследовании были выявлены с помощью опросника CSI у подавляющего большинства пациентов (75%) с ФМ. Таким образом, наличие коморбидной ФМ у 43,6% обследованных нами больных РА подтверждает данные о смешанном характере болевого синдрома — ноцицептивном и ноципластическом.

Боль в покое у пациентов с РА и коморбидной ФМ характеризуется большей интенсивностью, генерализованным характером (распространяется за пределы пораженных суставов), а также наличием более выраженного невропатического компонента, чем у больных РА без признаков ФМ. В настоящем исследовании высоковероятная НБ при РА, согласно опроснику PD, диагностирована у 45,8% пациентов с ФМ и лишь у 6,5% без ФМ.

Болевой синдром при ФМ часто имеет признаки НБ, однако, как известно, каких-либо повреждений структур нервной системы при данном заболевании не обнаруживается, и подобная боль является скорее ноципластической [12, 20]. Термин «ноципластическая боль» предложен в 2016 г. Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) [21]. Ее определяют как *боль, возникающую в результате измененной ноцицепции на фоне отсутствия четких доказательств фактического или угрожающего повреждения тканей, приводящего к активации периферических ноцицепторов, или свидетельств поражения соматосенсорной нервной системы (СНС), вызывающего боль* [20]. Ноципластическая боль связана в первую очередь с ЦС, и она часто описывается пациентами с использованием характеристик НБ (жжение, покалывание, прострелы), но имеет большую, чем НБ, распространенность, интенсивность и может усугубляться физической активностью, внешними раздражителями (например, изменениями погоды) или эмоциональными факторами. У некоторых пациентов наблюдаются дизестезия, гипералгезия, а также тактильная или температурная аллодиния [22]. Таким образом, ноципласти-

ческая боль и НБ схожи по клиническим признакам и их трудно дифференцировать с помощью опросников. Только объективные данные (детальная неврологическая оценка функции СНС) позволяют подтвердить невропатический характер боли [20].

В исследовании Е.С. Филатовой и соавт. [23] оценивалось наличие невропатического компонента боли у пациентов с РА с использованием опросника PD. При этом у 20% пациентов с высоковероятной и у 22% с возможной НБ не обнаружено признаков поражения СНС при неврологическом осмотре. Следовательно, наличие невропатического фенотипа боли у таких пациентов можно расценивать как результат ноципластических изменений в центральной нервной системе или ЦС. Для лучшего понимания механизмов формирования хронического болевого синдрома при РА с ФМ предстоит изучить также степень выраженности и наличие признаков поражения СНС.

Активное воспаление способствует возникновению боли, однако сопутствующий болевой синдром, вызванный невоспалительными (центральными) механизмами, может затруднять оценку активности заболевания [15], а также модифицировать хроническую боль, связанную с воспалением, усиливая ее интенсивность и распространенность, способствуя появлению невропатических характеристик. У пациентов с РА необходимо оценивать наличие сопутствующих заболеваний (особенно ФМ), в том числе неврологических, сопровождающихся НБ, с целью подбора патогенетической терапии [15].

КЖ является важным показателем при оценке функционирования и жизнедеятельности пациентов с РА и другими РЗ. В нашем исследовании КЖ у пациентов с РА оценивалось с помощью опросников EQ-5D и FIQR и при наличии коморбидной ФМ было значимо ниже, чем в ее отсутствие. Аналогичные данные приводят и другие авторы [14, 24–26]. Более низкое КЖ у больных РА с ФМ по сравнению с пациентами с РА без ФМ при одинаковой выраженности воспалительного процесса указывает на большую медико-социальную значимость ФМ и играет важную роль в правильной оценке состояния пациентов с РА, понимании необходимости своевременной и комплексной терапии хронического болевого синдрома.

Проведенное исследование имело некоторые ограничения, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, оно являлось одноцентровым и проводилось в условиях НИИР им. В.А. Нащоковой, куда в большинстве случаев обращаются пациенты с тяжелым течением РА. Это могло повлиять на выявленную в нашем исследовании высокую (43,6%) распространенность ФМ и ряд других показателей. Во-вторых, работа выполнена на небольшой выборке ($n=55$), что не позволяет полностью экстраполировать полученные данные на всю популяцию пациентов с РА. Для подтверждения представленных результатов планируется провести более масштабное исследование.

Заключение. Таким образом, ФМ является серьезным бременем для пациентов с РА. Болевой синдром при наличии ФМ имеет большую интенсивность и распространенность, сопровождается невропатическими дескрипторами и плохо поддается контролю. Это приводит к значительному ухудшению КЖ пациентов с РА, что требует проведения дальнейших исследований с целью разработки алгоритма персонифицированной терапии таких больных.

1. Walker J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management. *Nurs Stand*. 2016 Sep 28;31(5):51-63. doi: 10.7748/ns.2016.e10550.
2. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):100-51. doi: 10.1007/s12016-015-8509-4.
3. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Apr; 20(4):25. doi: 10.1007/s11916-016-0556-x.
4. Toussaint L, Vincent A, McAllister SJ, Whipple M. Intra- and Inter-Patient Symptom Variability in Fibromyalgia: Results of a 90-Day Assessment. *Musculoskeletal Care*. 2015 Jun;13(2):93-100. doi: 10.1002/msc.1090.
5. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jan; 30(1):94-100. doi: 10.1097/BOR.0000000000000464.
6. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017 Sep;37(9):1527-39. doi: 10.1007/s00296-017-3725-2.
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019; 57(2):197-209 (In Russ.)].
8. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Müller B, et al. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One*. 2012;7(5):e37504. doi: 10.1371/journal.pone.0037504.
9. Bennett RM, Friend R, Jones KD, et al. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4): R120. doi: 10.1186/ar2783.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-29. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
11. Kang JH, An M, Choi SE, et al. Performance of the revised 2016 fibromyalgia diagnostic criteria in Korean patients with fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2019 Sep;22(9): 1734-40. doi: 10.1111/1756-185X.13661.
12. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 13;1:15022. doi: 10.1038/nrdp.2015.22.
13. Gist AC, Guymier EK, Eades LE, et al. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis*. 2018 Mar;21(3):639-46. doi: 10.1111/1756-185X.13055.
14. El-Rabbat MS, Mahmoud NK, Gheita TA. Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018 Sep-Oct;14(5):285-9. doi: 10.1016/j.reuma.2017.02.008.
15. Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Dec; 37(12):2035-42. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4.
16. Mülkögü C, Ayhan FF. The impact of coexisting fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):827-833. doi: 10.1080/14397595.2020.1823069.
17. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, et al. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 20;17(1): 11. doi: 10.1186/s13075-015-0525-5.
18. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2018 Oct;38(10): 1911-8. doi: 10.1007/s00296-018-4096-z.
19. Филатова ЕС, Эрдец ШФ, Филатова ЕГ. Центральная регуляция боли у пациентов с заболеванием суставов и подходы к терапии. Терапевтический архив. 2016;88(12): 159-64. [Filatova ES, Erdes SF, Filatova EG. Central regulation of pain in patients with joint disease and approaches to therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):159-64 (In Russ.)].
20. Bailly F, Cantagrel A, Bertin P, et al. Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic. *RMD Open*. 2020 Sep;6(2):e001326. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001326.
21. Shraim MA, Masse-Alarie H, Hall LM, Hodges PW. Systematic Review and Synthesis of Mechanism-based Classification Systems for Pain Experienced in the Musculoskeletal System. *Clin J Pain*. 2020 Oct;36(10):793-812. doi: 10.1097/AJP.0000000000000860.
22. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
23. Филатова ЕС, Лила АМ, Парфенов ВА. Невропатическая боль при ревматоидном артрите. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):60-5. [Filatova ES, Lila AM, Parfenov VA. Neuropathic pain in rheumatoid arthritis. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics*. 2020;12(5):60-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-60-65
24. Bucourt E, Martailly V, Goupille P, et al. A Comparative Study of Fibromyalgia, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Sjögren's Syndrome; Impact of the Disease on Quality of Life, Psychological Adjustment, and Use of Coping Strategies. *Pain Med*. 2021 Feb 23;22(2):372-81. doi: 10.1093/pm/pnz255.
25. Moyano S, Scolnik M, Vergara F, et al. Evaluation of Learned Helplessness, Perceived Self-efficacy, and Functional Capacity in Patients With Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2019 Mar;25(2): 65-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000769.
26. Ouyolu N, Ouyolu O, Karadag G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected sample of healthy individuals. *Clin Rheumatol*. 2011 May; 30(5):655-64. doi: 10.1007/s10067-010-1604-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2021/9.01.2022/12.01.2022

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.

Меликова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-9633-3026>

Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

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

Динамика Т- и В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами

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

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

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

Цель исследования — оценка динамики субпопуляций Т- и В-лимфоцитов при ревматоидном артрите (РА) на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибитором рецепторов интерлейкина 6 (иИЛ6Р).

Пациенты и методы. В исследование включено 77 пациентов с РА, удовлетворявших критериям ACR/EULAR 2010 г. (средний возраст 56 [44; 62] лет). В 1-ю группу вошли 30 больных (27 женщин и 3 мужчин) с ранним РА, ранее не получавших терапию. 2-ю группу составили 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин), находящихся на терапии сБПВП, которым впервые назначены иФНО α . 3-я группа представлена ретроспективными данными 27 больных (23 женщины и 4 мужчин), ранее применявших сБПВП (МТ — 85%, лефлуномид — ЛЕФ — 15%), которым впервые иницирована терапия иИЛ6Р. У всех участников исследования исходно и через 6 мес проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии по стандартной методике.

Результаты и обсуждение. Во всех группах значимых изменений исследуемого профиля Т-лимфоцитов в течение 6 мес наблюдения не выявлено. При сравнении данных иммунограмм пациентов, получавших сБПВП и иФНО α , значимых различий в субпопуляциях В-лимфоцитов не установлено. Исходно больные группы иИЛ6Р имели более высокие уровни наивных В-лимфоцитов и плазмобластов и низкие концентрации «переключенных» В-клеток. При всех методах лечения количество «переключенных» В-клеток сокращалось, а плазмобластов и плазмоцитов нарастало.

Заключение. Из полученных данных следует, что одновременное снижение уровней В-клеток памяти и их «переключенных» форм, плазмобластов и плазмоцитов можно использовать как маркер для раннего назначения препаратов, нарушающих дифференцировку В-лимфоцитов, в частности иИЛ6Р.

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

Контакты: Александра Владимировна Мартынова: alvmartynova@gmail.com

Для ссылки: Мартынова АВ, Попкова ТВ, Алексанкин АП и др.

Динамика Т- и В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2022;16(1):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-38-45

Dynamics of T- and B-lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis, receiving biological disease-modifying antirheumatic drugs

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Research Institute of Human Morphology, Moscow;

³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Tsyurupy street, Moscow 117418, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia;

Objective: assessment of the dynamics of T- and B-lymphocytes subpopulations in rheumatoid arthritis (RA) during therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) and biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs): inhibitors of tumor necrosis factor α (iTNF α) and an inhibitor of interleukin 6 receptors (iIL6R).

Patients and methods. The study included 77 patients with RA who met the 2010 ACR/EULAR criteria (mean age 56 [44; 62] years). Group 1 included 30 (27 women and 3 men) patients with early RA who had not previously received therapy. Group 2 included 20 (14 women and 6 men) patients on sDMARD therapy who were prescribed iTNF α for the first time. The 3rd group is represented by retrospective data of 27 (23 women and 4 men) patients who previously used sDMARDs (MT – 85%, leflunomide – LEF – 15%), in whom iIL6R therapy was initiated for the first time. All study participants initially and 6 months later underwent immunophenotyping of T- and B-lymphocytes by flow cytometry according to the standard method.

Results and discussion. In all groups, there were no significant changes in the studied T-lymphocyte profile during 6 months of follow-up. When comparing the immunogram data of patients treated with sDMARDs and iTNF α , no significant differences in subpopulations of B-lymphocytes were found. At baseline, the iIL6R group had higher levels of naive B-lymphocytes and plasmablasts and low concentrations of «switched» B-cells. For all methods of treatment, the number of «switched» B-cells decreased, while plasmablasts and plasma cells increased.

Conclusion. From the data obtained, it follows that the simultaneous decrease in the levels of memory B-cells and their «switched» forms, plasmablasts and plasma cells can be used as a marker for the early administration of drugs that disrupt the differentiation of B-lymphocytes, in particular, iIL6R.

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

Contact: Alexandra Vladimirovna Martynova; alvmartynova@gmail.com

For reference: Martynova AV, Popkova TV, Aleksankin AP, et al. Dynamics of T- and B-lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis, receiving biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-38-45

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, связанное с нарушением клеточного и гуморального иммунитета и вызывающее тяжелое прогрессирующее поражение суставов и внутренних органов [1]. Иммуноглобулины и иммунные комплексы активно вырабатываются и накапливаются в синовиальной жидкости, инициируя аутоиммунный ответ. Ревматоидные факторы (РФ) — специфические антитела, высокоаффинные к Fc-фрагменту IgG, которые встречаются у 80% больных РА, а также в синовиальной жидкости у некоторых серонегативных пациентов [2]. Процессы цитруллинирования белков и возникновения патологических антител к ним, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину, — одни из важных предвестников более тяжелого течения РА [3]. Известно, что обнаружение цитруллинированных белков у здоровых лиц значительно повышает риск развития аутоиммунных заболеваний, в частности РА, в течение жизни [4]. Ориентирование В-лимфоцитов на продукцию измененных антител не только подавляет гуморальный иммунитет, но и служит важным фактором активации Т-клеточного звена иммунной системы [5]. При раннем РА отмечается активация CD8+ Т-лимфоцитов, играющих ведущую роль в образовании эктопических пара- и интраартикулярных очагов созревания лимфоцитов [6, 7], тогда как активированные CD4+ лимфоциты являются предшественниками нескольких подтипов Т-хелперов (Th1, Th2, Th17) и регуляторных Т-лимфоцитов, продуцирующих различные цитокины, что поддерживает цитокиновый каскад [8].

«Золотым стандартом» терапии РА считается метотрексат (МТ) — основной синтетический базисный противовоспалительный препарат (сБПВП). При его неэффективности или непереносимости для подавления активности заболевания применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Их использование позволило не только контролировать клинко-лабораторную активность РА, но и в процессе длительного наблюдения за пациентами открывать новые виды лимфоцитов и взаимодействия между ними [7, 8]. Однако многие аспекты активности лимфоцитов при данном заболевании остаются малоизученными.

Цель исследования — оценить динамику субпопуляций Т- и В-лимфоцитов при РА на фоне терапии сБПВП и ГИБП, в частности ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибитором рецепторов интерлейкина 6 (иИЛ6Р).

Пациенты и методы. В исследование включено 77 пациентов с РА, удовлетворявших критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Медиана возраста больных составила 56 [44; 62] лет. Пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 30 больных (27 женщин и 3 мужчины) с преимущественно ранней стадией и высокой активностью РА (медиана DAS28 5,3 [4,7; 5,8]), ранее не получавших терапию сБПВП. 2-ю группу составили 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин) с умеренной активностью РА (медиана DAS28 4,8 [4,5; 5,1]) с преимущественно развернутой (50%) или поздней (45%) стадией РА (медиана длительности заболевания 18 [13; 24] мес), находившихся на лечении сБПВП, которым впервые инициирована терапия иФНО α : инфликсимабом — 6, адалимумабом — 10, цертолизумаба пэголом — 2, голимумабом — еще 2 пациентам. 3-я группа представлена ретроспективными данными 27 больных (23 женщины и 4 мужчины) с высокой активностью РА (медиана DAS28 6,2 [5,4; 6,5]), ранее применявших сБПВП: МТ — 85%, лефлуномид (ЛЕФ) — 15%, которым впервые был назначен иИЛ6Р тоцилизумаб (ТЦЗ). В начале исследования глюкокортикоиды (ГК) в низких дозах получали 60% пациентов. Исходно у 11% больных 3-й группы в анамнезе имелись внесуставные проявления РА (невропатия), на момент включения ни у одного участника исследования их не было.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Иммунограмма оценивалась исходно и через 6 мес. Для исследования В- и Т-лимфоцитов использовали цельную кровь из локтевой вены. Иммунофенотипирование В-лимфоцитов периферической крови проводилось методом многоцветной проточной цитофлюорометрии. Этим же методом выполняли иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов. Изотипический (негативный) контроль осуществ-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

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

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=27)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,8 [48; 62]	56 [43,5; 62,5]	57 [53; 64]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 15]	18 [13; 24]*	96 [60; 192]*, **
Стадия РА, n (%): ранняя/развернутая/поздняя	20/5/5	1/10/9	1/7/19
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [4,7; 5,8]	4,8 [4,5; 5,1]	6,2 [5,44; 6,7]**
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26 [10,1; 77]	21 [8,0; 62]	40 [15,5; 72,9]**
Серопозитивность по РФ, n (%)	18 (60)	15 (75)	23 (85)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	6 (20)	5 (25)	23 (85)*
Прием ГК, n (%)	11 (37)	7 (35)	15 (56)*

Примечание. ГК — глюкокортикоиды. Здесь и в табл. 2, 3: * — значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$); ** — значимые различия со 2-й группой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика пациентов трех групп через 6 мес наблюдения
Table 2. Characteristics of patients in three groups after 6 months of follow-up

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=27)
Достигнутый DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,6; 3,8]#	3,1 [2,5; 3,3]#	3,2 [2,7; 3,8]#
Достигнутая степень активности, n (%): низкая/умеренная/высокая	17 (56)/10 (33)/3 (10)	14 (70)/8 (30)	18 (66)/9 (33)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [2,4; 5,1]#	3,6 [1,7; 5,3]#	0,3 [0,2; 0,6]*, **, #
Прием ГК, n (%)	5 (17) #	1 (5) #	9 (33) **, #
Побочные эффекты и непереносимость терапии, n (%)	10 (33)	7 (35)	0
Применение МТ/ЛЕФ, n (%)	19 (63)/11 (37)	5 (25)/1 (5)	11 (41)/3 (11)

Примечание. Здесь и в табл. 3: # — значимые различия по сравнению с исходной точкой ($p < 0,05$).

лялся для определения границ неспецифического связывания рецепторов В-лимфоцитов с моноклональными антителами с помощью набора реагентов Simultest IMK PlusKit. Для каждого анализа было подсчитано 50 000 событий. Клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (BeckmanCoulter, США).

Уровень СРБ и IgM РФ в сыворотке крови определялся иммунонефелометрическим методом, АЦЦП — методом иммуноферментного анализа. Границей нормы для СРБ являлось значение < 5 мг/л, для АЦЦП — < 20 Ед/мл, для РФ — < 10 ед/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ выполнен методом Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне проводимой терапии во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение активности РА по индексу DAS28: в 1-й группе на 1,8, во 2-й группе — на 1,7 и 3-й группе — на 3. Отмечены уменьшение дозы или отмена ГК более чем у 20% пациентов. У 33 и 35% больных 1-й

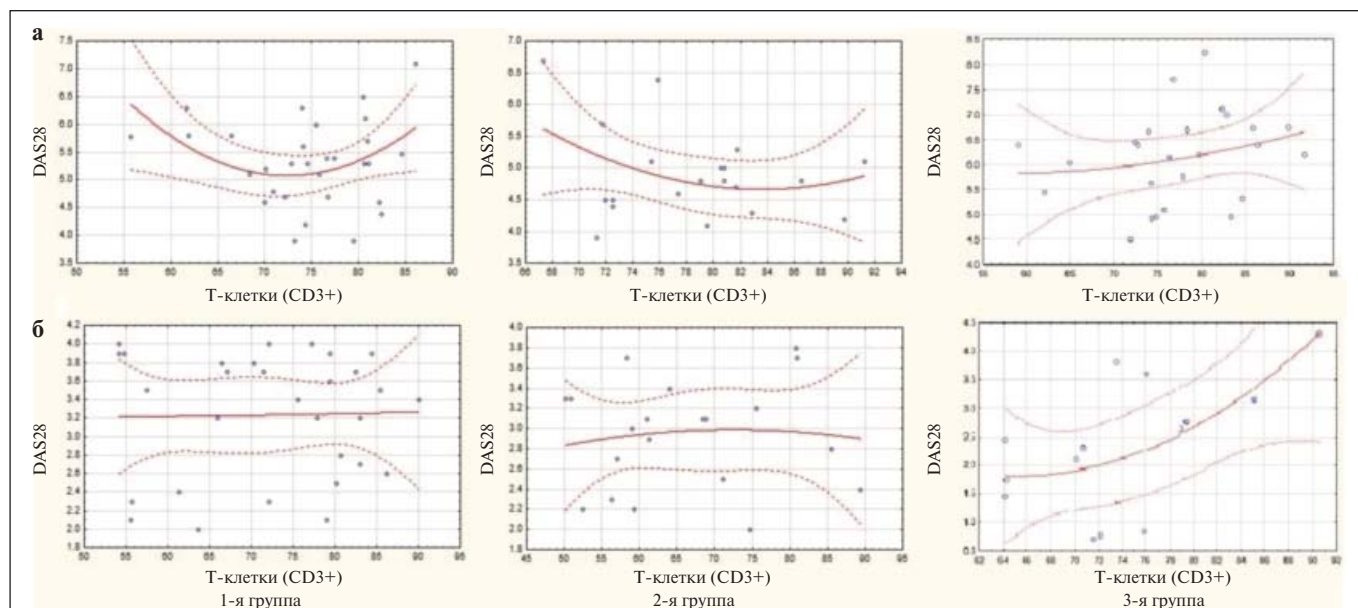
и 2-й групп соответственно на момент контрольного визита выявлена непереносимость либо неэффективность проводимой терапии. Как показал ретроспективный анализ, все пациенты 3-й группы продолжили лечение ТЦЗ. Характеристика пациентов трех групп приведена в табл. 2.

Данные иммунограммы в динамике представлены в табл. 3. В ходе наблюдения изменения в субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов отмечены во всех группах. В группе, получавшей иФНО α , выявлено увеличение процентного количества В-лимфоцитов при отсутствии значимого увеличения их абсолютных значений. В 1-й и 2-й группах через 6 мес терапии определялось статистически значимое снижение абсолютного числа В-клеток памяти (CD19+CD27+), особенно «переключенных» (CD19+IgD-CD27+) В-лимфоцитов. Данная субпопуляция уменьшилась во всех группах, но самые низкие концентрации получены на фоне лечения ТЦЗ. В динамике уровень дубль-негативных В-клеток (JgD19-CD27-) несколько увеличился в 1-й и 2-й группах, тогда как в 3-й группе, наоборот, снизился. Исходно концентрация наивных В-лимфоцитов (CD19+IgD+CD27-) была значимо выше в 3-й группе, в динамике она несколько увеличилась, как и во 2-й группе, тогда как в 1-й группе снизилась, но статистически незначимо. У всех больных имелось повышение числа плазматических (CD19+CD38+) как в процентном отношении, так и

Таблица 3. Динамика субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у пациентов трех групп через 6 мес наблюдения
Table 3. Dynamics of T- and B-lymphocytes subpopulations in patients of three groups after 6 months of observation

Субпопуляция лимфоцитов	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=20)		3-я группа (n=27)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Т-лимфоциты (CD3+)	1,1 [0,9; 1,6] / 75,0 [70,9; 80,6]	1,3 [0,9; 1,9] / 73,8 [63,6; 80,7]	1,4 [1,0; 1,9] / 79,3 [72,5; 81,7]	1,6 [1,2; 1,8] / 71,2 [62,5; 79,7]	1,3 [0,8; 1,7] / 76,7 [72,6; 82,8]	1,1 [0,7; 1,4] / 74,7 [70,1; 79,4]
Tx (CD3+CD4+)	0,7 [0,5; 1,1] / 54,0 [45,3; 59,7]	0,8 [0,7; 1,1] / 55,4 [51,0; 59,4]	1,0 [0,6; 1,1] / 56,3 [49,5; 62,0]	1,2 [0,9; 1,3] / 57,9 [52,2; 64,2]	0,8 [0,7; 1,1] / 52,8 [45,4; 58,4]	0,75 [0,5; 1,1] / 50,45 [43,7; 58,7]
Tn (CD3+CD8+)	0,3 [0,2; 0,4] / 20,8 [16,5; 29,9]	0,3 [0,3; 0,6] / 23,9 [16,6; 33,2]	0,3 [0,1; 0,5] / 22,8 [18,1; 26,7]	0,5 [0,4; 0,7] / 25,7 [14,6; 31,0]	0,4 [0,2; 0,6] / 22,5 [19,9; 32,1]	0,4 [0,2; 0,5] / 23,15 [19,8; 25,4]
Индекс Tx/Tn	2,6 [1,6; 3,2]	2,3 [1,6; 2,9]	2,3 [2,0; 3,2]	2,1 [1,7; 3,3]	2,3 [1,4; 3]	2,3 [1,7; 2,7]
NK-клетки (CD3-CD56+)	0,2 [0,1; 0,2] / 10,5 [8,3; 15,0]	0,1 [0,09; 0,3] / 8,6 [5,3; 14,2]	0,2 [0,1; 0,3] / 14,8 [7,8; 16,6]	0,2 [0,1; 0,3] / 9,7 [3,1; 17,9]	0,2 [0,1; 0,2] / 11,3 [6,9; 16,3]	0,15 [0,1; 0,3] / 10,2 [8,1; 12,9]
В-лимфоциты (CD19+)	0,2 [0,1; 0,2] / 8,9 [7,5; 10,9]	0,2 [0,1; 0,3] / 9,1 [6,0; 13,3]	0,1 [0,1; 0,2] / 7,5 [5,3; 9,4]	0,2 [0,1; 0,4] / 11,6 [6,8; 13,3]#	0,105 [0,1; 0,2] / 8,35 [6; 10,2]	0,2 [0,2; 0,2] / 9,5 [8,4; 12]
В-клетки памяти (CD19+CD27+)	0,004 [0,002; 0,038] / 2,3 [1,6; 3,1]	0,0029 [0,0013; 0,0039] / 1,6 [1,4; 2,0]	0,002 [0,001; 0,013] / 2,05 [1,5; 2,6]	0,0022 [0,0012; 0,0045] / 1,65 [1,15; 2,4]#	0,0015 [0,001; 0,003] / 1,25 [0,9; 1,7]***	0,002 [0,002; 0,003] / 1,15 [1; 1,4]
«Переключенные» В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27+)	0,025 [0,015; 0,212] / 16,8 [11,7; 20,4]	0,021 [0,087; 0,019] / 14,7 [9,3; 19,1]#	0,026 [0,011; 0,042] / 17,0 [10,2; 28,6]	0,024 [0,015; 0,041] / 14,2 [8,5; 21,0]#	0,01 [0,005; 0,02]*** / 6,8 [3,6; 11,6]***	0,0065 [0,004; 0,02]#*** / 4,3 [1,5; 9,1]#***
«Непереключенные» В-клетки памяти (CD19+IgD+CD27+)	0,012 [0,006; 0,065] / 8,1 [4,7; 11,9]	0,2 [0,101; 0,336] / 11,5 [6,8; 14,9]#	0,013 [0,006; 0,068] / 8,6 [5,7; 13,1]	0,221 [0,159; 0,387] / 11,6 [8,7; 15,3]#	0,009 [0,006; 0,011] / 7,45 [5,1; 11,4]	0,01 [0,01; 0,02] / 8,15 [5,7; 11,9]
Дубль-негативные В-клетки (CD19+IgD-CD27-)	0,024 [0,015; 0,027] / 14,6 [9,4; 21,1]	0,029 [0,017; 0,044] / 16,6 [10,9; 21]	0,016 [0,01; 0,03] / 12,1 [10,2; 17,1]	0,03 [0,025; 0,045]# / 16,6 [11,6; 20,5]	0,02 [0,01; 0,03] / 15,05 [11,9; 18,1]	0,02 [0,01; 0,03] / 12,85 [10,7; 17]***
Наивные В-клетки (CD19+IgD+CD27-)	0,1 [0,1; 0,2] / 65,2 [54,0; 72,8]	0,1 [0,1; 0,2] / 63,2 [58,7; 71,6]	0,076 [0,037; 0,146] / 62,0 [57,1; 71,1]	0,134 [0,094; 0,207]# / 69,5 [55,8; 76,3]#	0,095 [0,07; 0,11] / 70,85 [62,5; 75,6]**	0,1 [0,1; 0,2] / 71,95 [66,5; 77,8]
Транзиторные В-клетки (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-)	0,001 [0,00; 0,001] / 0,26 [0,2; 0,5]	0,002 [0,001; 0,003] / 0,6 [0,2; 0,9]	0,000 [0,000; 0,001] / 0,3 [0,2; 0,6]	0,002 [0,001; 0,003] / 0,9 [0,4; 1,1]#	0 [0; 0,0001] / 0 [0; 0,1]	0 [0; 0,0002] / 0 [0; 0,1]
Плазмобласты (CD19+CD38++++IgD-CD27+CD20-)	0,001 [0,000; 0,004] / 0,4 [0,3; 0,7]	0,003 [0,002; 0,0008] / 0,2 [0,2; 0,5]#	0,001 [0,000; 0,005] / 0,7 [0,5; 0,9]	0,003 [0,001; 0,005] / 0,1 [0,1; 0,3]#	0,0003 [0,00007; 0,0004] / 0,15 [0,1; 0,3]	0,00035 [0,0001; 0,0006] / 0,2 [0,1; 0,2]
Плазмоциты (CD19+CD38+)	0,000 [0,000; 0,001] / 0,1 [0,1; 0,2]	0,005 [0,002; 0,008] / 0,2 [0,1; 0,5]#	0,00038 [0,00008; 0,0019] / 0,2 [0,1; 0,3]	0,0046 [0,0011; 0,016] / 0,4 [0,2; 0,55]#	0,0001 [0; 0,0002] / 0,1 [0; 0,1]*	0,0002 [0,0001; 0,0003] / 0,1 [0,1; 0,1]#***

Примечание. Данные представлены как абс. · 10⁹ / л / %; Me [25-й; 75-й перцентили]. Tx – Т-хелперы; Tn – цитотоксические Т-лимфоциты.



Связь между концентрацией Т-лимфоцитов (в %) и активностью РА исходно (а) и через 6 мес терапии (б)
The relationship between the concentration of T-lymphocytes (in%) and RA activity in dynamics

в абсолютных цифрах. Во 2-й группе на фоне терапии иФНО α через 6 мес наблюдения отмечены изменения абсолютных значений всех субпопуляций В-клеток памяти.

В 1-й и 3-й группах обнаружена обратная связь между длительностью РА и уровнем Т-лимфоцитов ($r=-0,22$ и $r=-0,32$ соответственно; $p<0,05$). Также в 1-й группе имела обратная связь между индексом DAS28 и уровнем Т-лимфоцитов ($r=-0,25$, $p<0,05$), в частности Тх ($r=-0,3$, $p<0,05$; см. рисунок). Исходно отношение процентной концентрации Т-лимфоцитов к индексу DAS28 во всех трех группах было схожим. При корреляционном анализе связи между активностью РА и уровнем Т-лимфоцитов в динамике ни в одной из групп не выявлено.

Получена статистически значимая обратная корреляция между DAS28 и концентрациями плазмобластов и плазмочитов в 1-й и 2-й группах ($r=-0,2$ и $r=-0,24$ соответственно; $p<0,05$).

Следует отметить отсутствие динамики абсолютных значений общего числа как В-, так и Т-лимфоцитов, а также иных субпопуляций В-лимфоцитов. При анализе иммунограммы значимых различий в абсолютном уровне Т-лимфоцитов между группами не обнаружено.

Обсуждение. Активность РА связана с многокомпонентным ответом иммунной системы на аутовоспаление. Местный ответ суставной и околосуставной ткани в виде выработки провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) приводит к активации Т-лимфоцитов и клеточного иммунитета. Последующая массивная миграция Т-лимфоцитов в очаг повреждения сопровождается нарастанием локального воспаления, включением гуморального звена иммунитета, активацией и миграцией В-лимфоцитов. Последние продуцируют антитела и презентуют антигены воспаления Т-клеткам, замыкая «порочный круг» аутовоспаления [9].

Т-лимфоциты. В настоящем исследовании обнаружена тенденция к увеличению объема Тц в периферической крови в динамике, сопровождавшаяся повышением концентрации

Тх, что привело к некоторому снижению индекса Тх/Тц у пациентов 1-й и 2-й групп, получавших СБПВП и иФНО α соответственно. Отсутствие динамики на фоне терапии ТЦЗ, возможно, связано с продолжительностью РА и длительной down-регуляцией Т-регуляторных (Т-reg) лимфоцитов, что вызывает нарушение дифференциации Т- и В-лимфоцитов. В условиях снижения активности РА восстанавливается иммуносупрессивная активность Т-reg, и это может дать ключ к пониманию полученных нами различий в субпопуляциях В-лимфоцитов.

Высокая активность НК-клеток является одной из причин активности РА, поэтому закономерно снижение их содержания при уменьшении воспаления, что продемонстрировано в нашей работе. Представленные данные указывают на снижение относительного (во всех группах) и абсолютного (кроме группы, получавшей иФНО α) числа НК-клеток.

В-лимфоциты. Наиболее значимые изменения выявлены в субпопуляциях В-лимфоцитов. На продукции РФ и АЦЦП основана диагностика серопозитивных, более агрессивных фенотипов РА. В то же время В-лимфоциты являются источниками антител для таргетирования действия НК-клеток и несут на себе комплексы гистосовместимости для активации Т-лимфоцитов [10–12]. Плейотропное влияние В-лимфоцитов на РА можно объяснить широким спектром субпопуляций В-клеток и их функций.

Известно, что презентация CD27 на поверхности лимфоцита связана с его созреванием в герминативном центре и провоцируется секрецией ИЛ10 активированными Т-лимфоцитами, что характерно для периаутикулярной зоны воспаленного сустава [13, 14]. Отсутствие CD27 на мембране лимфоцита долгое время считалось транзитной особенностью раннего этапа его развития, сочетавшейся с экспрессией IgD только в популяции «непереключенных» В-клеток памяти. Однако впоследствии было продемонстрировано существование двойных негативных (дубль-негативных, IgD-CD27-) В-лимфоцитов. Вероятно, эти лим-

фоциты обладают способностью к down-регуляции CD27+ клеток памяти [15].

В нашем исследовании во всех группах пациентов отмечено увеличение общего количества В-лимфоцитов, наиболее выраженное на фоне применения иФНОα (с 7,5 [5,3; 9,4] до 11,6 [6,8; 13,3] %; $p < 0,005$). Снижение общего числа клеток памяти (CD27+) выявлено во всех группах, но статистически значимое — на фоне терапии ФНОα, что согласуется с ранее опубликованными нами данными, полученными в ходе 12-месячного наблюдения за больными, леченными иИЛ6Р [16]. Известно, что В-клетки памяти продуцируют лиганд к ядерному фактору κB (RANKL), рецептор которого отвечает за активацию дифференциации остеокластов и костную резорбцию и что концентрация RANKL выше у пациентов с РА, чем у здоровых лиц [17]. Снижение объема В-клеток памяти может свидетельствовать об уменьшении деструкции кости под действием всех видов терапии. Стоит отметить, что на фоне лечения ТЦЗ исходный уровень и снижение числа В-клеток памяти в динамике были менее выраженными, что можно объяснить хронической гиперактивностью системы RANK/RANKL.

В то же время увеличение числа «непереключенных» В-лимфоцитов (IgD+CD27+) согласуется с данными о высокой встречаемости данного субтипа В-клеток в печени плода и у иммунокомпрометированных пациентов, что в большинстве случаев расценивается как недостаточность дифференцировки В-лимфоцитов в селезенке или иных герминативных центрах [18, 19]. Активность околосоуставных эктопических герминативных центров в таком случае приводила бы к патологической дифференциации лимфоцитов.

Примером такой дисфункции может служить исходное увеличение популяции дубль-негативных В-лимфоцитов (IgD-CD27-) по сравнению с таковым в контроле у здоровых лиц [20]. В нашем исследовании через 6 мес увеличение содержания данного субтипа В-клеток определялось в 1-й и 2-й группах, тогда как в 3-й группе, наоборот, отмечалось его снижение. Ранее при наблюдении когорты больных, находившихся на терапии иИЛ6Р, мы отмечали прогрессирующее снижение количества дубль-негативных В-клеток. Аналогичные данные опубликованы Z. Mahmood и соавт. [21]: уровень IgD-CD27-лимфоцитов прямо коррелировал с эффективностью терапии иИЛ6Р. Возможно, это объясняется механизмом действия ГИБП при РА: ИЛ6 является прямым активатором пролиферации и дифференцировки некоторых видов В-лимфоцитов, в отличие от опосредованного ответа при применении иФНОα. Полученные данные свидетельствуют скорее о влиянии иИЛ6Р на дифференцировку дубль-негативных В-лимфоцитов, чем о связи с активностью заболевания.

Транзиторные В-лимфоциты (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-), как и дубль-негативные В-лимфоциты, представляют собой малоизученную субпопуляцию В-клеток. Однако известно, что транзиторные В-клетки обладают способностью к продукции ИЛ10, что приводит к подавлению трансформации наивных Т-лимфоцитов в Th и активации дифференциации CD4+CD25-Т-лимфоцитов в T-reg, которые способны сдерживать аутоиммунные реакции [22–24]. Увеличение числа транзиторных В-клеток, преимущественно в 1-й и 2-й группах, позволяет предположить, что снижение активности РА было частично связано с ИЛ10-индуцированным Т-клеточным ответом. Можно думать, что

незначительное увеличение содержания транзиторных В-клеток на фоне терапии ТЦЗ, свидетельствует о таргетированном В-клеточном действии иИЛ6Р.

Нами выявлена разнонаправленная динамика в субтипе наивных В-лимфоцитов (CD19+IgD+CD27-): повышение численности субпопуляции во 2-й и 3-й группах, а также статистически незначимое ее снижение в 1-й группе. Подобная динамика характерна для восстановления пула лейкоцитов при системной красной волчанке на фоне В-клеточной деплеции и достижения ремиссии [25]. Однако при РА была обнаружена взаимосвязь увеличения числа наивных В-лимфоцитов с активностью РА. Так, Y. Wang и соавт. [26] установили гетерогенный характер наивных В-лимфоцитов по отношению к продуцируемым ими иммуноглобулинам (IgM, IgG, IgA) и хемокиновым рецепторам мембраны (CXCR3–5, CCR6) со специфическим увеличением активности в некоторых популяциях только у АЦЦП-положительных пациентов. Авторы связали активность РА со сдвигами в данной субпопуляции В-лимфоцитов. По мнению E. Meffre и K.C. O'Connor [27], увеличение пула наивных В-лимфоцитов приводит к учащению антиген-презентирующих контактов с Т-клетками, что могло бы объяснить значимо более высокий исходный уровень наивных В-клеток у пациентов, получавших иИЛ6Р, однако данное предположение требует подтверждения.

Статистически значимое увеличение уровня плазмочитов (плазматические клетки, CD19+CD38+) в 1-й и 2-й группах сопровождалось снижением числа плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-). Тенденция к увеличению уровня плазмобластов на фоне терапии ТЦЗ свидетельствует о резистентности к предшествующему лечению РА. Однако больший интерес представляет различие в исходных уровнях плазмобластов: при ранней и развернутой стадиях РА отмечено трехкратное увеличение их содержания по сравнению с поздней стадией. Полученные данные могут указывать на нарушение естественной дифференцировки В-лимфоцитов в герминативных центрах и их прохождении через эктопические патологические очаги околосоуставной и интрасуставной областей. Ограничение влияния иИЛ6Р на поздние стадии дифференцировки лимфоцитов можно объяснить длительным анамнезом РА и трансформацией плазмобластов, их «ускользанием» от терапии [28].

Плазмочиты, в отличие от плазмобластов, преимущественно теряют CD20-рецепторы, но формируют большое количество доменов для взаимодействия с Т-лимфоцитами и антигенами, позволяющих им продуцировать специфические антитела [29]. Однако в нашем исследовании определено статистически значимое повышение численности этой субпопуляции во всех группах наблюдения, при этом связи между активностью РА и уровнем плазмочитов не обнаружено.

Заключение. Таким образом, значимых изменений профиля Т-лимфоцитов в течение 6 мес наблюдения не выявлено. При сравнении иммунограмм пациентов с РА, получавших СБПВП и иФНОα, статистически значимых различий в уровне субпопуляций В-лимфоцитов не отмечено, что, вероятно, связано с отсутствием прямого действия препаратов на лимфоциты и небольшой длительностью заболевания. На фоне терапии иИЛ6Р обнаружены значимо более низкий уровень «переключенных» В-клеток памяти и высокая концентрация наивных В-лимфоцитов.

Как свидетельствуют полученные данные, одновременное снижение содержания В-клеток памяти и их «переключенных» форм, а также увеличение числа дубль-негативных

лимфоцитов можно использовать как маркер для раннего назначения препаратов, нарушающих дифференцировку В-лимфоцитов, в частности иИЛ6Р.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94. [Nasonov EL. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277-94. (In Russ.)].
2. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5 Suppl 4(Suppl 4):S1-6. doi: 10.1186/ar1010. Epub 2003 Dec 2.
3. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):721-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093.
4. Ford JA, Liu X, Marshall AA, et al. Impact of Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Level on Progression to Rheumatoid Arthritis in Clinically Tested Cyclic Citrullinated Peptide Antibody-Positive Patients Without Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Dec;71(12):1583-92.
5. Mellado M, Martinez-Munoz L, Cascio G, et al. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2015 Jul 27;6:384. doi: 10.3389/fimmu.2015.00384. eCollection 2015.
6. Petrelli A, van Wijk F. CD8(+) T cells in human autoimmune arthritis: the unusual suspects. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):421-8. doi: 10.1038/nrrheum.2016.74. Epub 2016 Jun 3.
7. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al. CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis. *J Exp Med*. 2002 May 20;195(10):1325-36. doi: 10.1084/jem.20011565.
8. Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1560-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket414. Epub 2014 Jan 8.
9. Wong P, Quinn J, Sims N, et al. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):158-68. doi: 10.1002/art.21537.
10. Yamin R, Berhani O, Peleg H, et al. High percentages and activity of synovial fluid NK cells present in patients with advanced stage active Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2019 Feb 4;9(1):1351. doi: 10.1038/s41598-018-37448-z.
11. Shegarfi H, Naddafi F, Irshafiey A. Natural Killer Cells and Their Role in Rheumatoid Arthritis: Friend or Foe? *Scientific World Journal*. 2012;2012:491974. doi: 10.1100/2012/491974. Epub 2012 Apr 1.
12. Ahern DJ, Brennan FM. The role of Natural Killer cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Major contributors or essential homeostatic modulators? *Immunol Lett*. 2011 May;136(2):115-21. doi: 10.1016/j.imlet.2010.11.001. Epub 2010 Nov 10.
13. Qu CH, Hou Y, Bi YF, et al. Values of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Mar;23(5):1899-1906. doi: 10.26355/eurrev_201903_17227.
14. Jung J, Choe J, Li L, Choi YS. Regulation of CD27 expression in the course of germinal center B cell differentiation: the pivotal role of IL-10. *Eur J Immunol*. 2000 Aug;30(8):2437-43. doi: 10.1002/1521-4141(2000)30:8<2437::AID-IMMU2437>3.0.CO;2-M.
15. Li Y, Li Z, Hu F. Double negative (DN) B cells: an under recognized effector memory B cell subset in autoimmunity. *Clin Exp Immunol*. 2021 Aug;205(2):119-127. doi: 10.1111/cei.13615. Epub 2021 Jun 6.
16. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Алексанкин АП и др. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина 6. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):731-8. [Gerasimova EV, Popkova TV, Aleksankin AP, et al. B-lymphocyte subpopulations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of an interleukin-6 receptor inhibitor on them. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):731-8. (In Russ.)].
17. Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2007;25(5 Suppl 46):S4-11.
18. Scheeren FA, Nagasawa M, Weijer K, et al. T cell-independent development and induction of somatic hypermutation in human IgM+ IgD+ CD27+ B cells. *J Exp Med*. 2008 Sep 1;205(9):2033-42. doi: 10.1084/jem.20070447. Epub 2008 Aug 11.
19. Weller S, Faili A, Garcia C, et al. CD40-CD40L independent Ig gene hypermutation suggests a second B cell diversification pathway in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 30;98(3):1166-70. doi: 10.1073/pnas.98.3.1166.
20. Sanz I, Wei C, Lee FE, Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin Immunol*. 2008;20(1):67-82. doi:10.1016/j.smim.2007.12.006
21. Mahmood Z, Muhammad K, Schmalzing M, et al. CD27-IgD- memory B cells are modulated by in vivo interleukin-6 receptor (IL-6R) blockade in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 14;17(1):61. doi: 10.1186/s13075-015-0580-y.
22. Lemoine S, Morva A, Youinou P, Jamin C. Human T cells induce their own regulation through activation of B cells. *J Autoimmun*. 2011 May;36(3-4):228-38. doi: 10.1016/j.jaut.2011.01.005. Epub 2011 Feb 12.
23. Blair PA, Noreca LY, Flores-Borja F, et al. CD19+CD24hi CD38 hi B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients. *Immunity*. 2010 Jan 29;32(1):129-40. doi: 10.1016/j.immuni.2009.11.009. Epub 2010 Jan 14.
24. Flores-Borja F, Bosma A, Ng D, et al. CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation. *Sci Transl Med*. 2013 Feb 20;5(173):173ra23. doi: 10.1126/scitranslmed.3005407.
25. Palanichamy A, Barnard J, Zheng B, et al. Novel human transitional B cell populations revealed by B cell depletion therapy. *J Immunol*. 2009 May 15;182(10):5982-93. doi: 10.4049/jimmunol.0801859.
26. Wang Y, Lloyd KA, Melas I, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naive repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):19995. doi: 10.1038/s41598-019-56279-0.
27. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev*. 2019 Nov;292(1):90-101. doi: 10.1111/imr.12821. Epub 2019 Nov 12.
28. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1273-9. doi: 10.1002/art.27359.
29. Hofmann K, Clauser AK, Manz RA. Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.10.2021/12.12.2021/15.12.2022

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (project no. № 19-315-90090).

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

Мартынова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6840-4552>

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

Алексанкин А.П. <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

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

Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

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

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

Прогнозирование эффективности терапии метотрексатом по базальной экспрессии гена АМР-активируемой протеинкиназы в крови больных ревматоидным артритом

Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А., Салянова Е.П.

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

Цель исследования — поиск ассоциации между базальной экспрессией гена АМР-активируемой протеинкиназы (adenosine monophosphate-activated protein kinase, АМРК) в крови больных ревматоидным артритом (РА) и активностью заболевания, а также деструкцией суставов до и после 24 мес терапии метотрексатом (МТ).

Пациенты и методы. В исследование включено 40 пациентов с РА, удовлетворявших классификационным критериям АCR 1987 г., с длительностью заболевания не более 2 лет, средний возраст которых составил $47,5 \pm 15,5$ года. Все пациенты получали МТ в дозе 15 мг/нед. Оценивали число припухших суставов (ЧПС) из 44, число болезненных суставов (ЧБС) из 53, продолжительность утренней скованности (в минутах) и активность РА с помощью индекса DAS28. Исследовали концентрацию СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Для оценки рентгенологического прогрессирования РА использовали метод Sharp в модификации van der Heijde. Экспрессию генов в клетках периферической крови определяли посредством обратнo-транскриптазной реакции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии МТ отмечено снижение активности заболевания по индексу DAS28, уровня СРБ, длительности утренней скованности, ЧБС и ЧПС. Через 2 года статистически значимых изменений числа эрозий не выявлено, тогда как число суставов с сужением суставной щели к концу исследования увеличилось ($p=0,004$). Лечение МТ приводило к уменьшению экспрессии АМРК. При этом больные, достигшие ремиссии, имели наибольший уровень АМРК до терапии, как и серонегативные пациенты, по сравнению с серопозитивными. На основании ROC-анализа определено пороговое значение экспрессии гена АМРК, позволяющее прогнозировать высокую вероятность положительного эффекта терапии МТ.

Заключение. Экспрессия гена АМРК связана с активностью заболевания. Его высокий начальный уровень в крови больных РА ассоциируется с большей эффективностью МТ и, возможно, играет протективную роль. При показателе экспрессии гена АМРК, превышающем 3,83, высока вероятность положительного ответа на МТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; экспрессия генов; ген АМР-активируемой протеинкиназы; периферическая кровь; воспаление; поражение суставов; метотрексат.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Демидова НВ, Маркова ГА, Салянова ЕП. Прогнозирование эффективности терапии метотрексатом по базальной экспрессии гена АМР-активируемой протеинкиназы в крови больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(1):46–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-46-51

Predicting the effectiveness of methotrexate therapy based on basal expression of the AMP-activated protein kinase gene in the blood of patients with rheumatoid arthritis

Chetina E.V., Demidova N.V., Markova G.A., Salyanova E.P.

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

Objective: to search for an association between basal expression of the AMP-activated protein kinase (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) gene in the blood of patients with rheumatoid arthritis (RA) and disease activity, as well as joint destruction before and after 24 months of methotrexate (MT) therapy.

Patients and methods. The study included 40 patients with RA who met the 1987 ACR classification criteria, with a disease duration of not more than 2 years, with a mean age of 47.5 ± 15.5 years. All patients received 15 mg/week of MT. The number of swollen joints (SJC) out of 44, the number of tender joints (TJC) out of 53, the duration of morning stiffness (in minutes) and RA activity were assessed using the DAS28 index. The concentration of CRP and IgM rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) were assessed. To evaluate the radiological progression of RA, the Sharp method modified by van der Heijde was used. Gene expression in peripheral blood cells was determined by reverse transcriptase reaction and real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. During MT therapy, there was a decrease in disease activity by DAS28 index, CRP level, duration of morning stiffness, SJC and TJC. After 2 years, there were no statistically significant changes in the number of erosions, while the number of joints with narrowing

of the joint space increased by the end of the study ($p=0.004$). Treatment with MT resulted in a decrease in AMPK expression. At the same time, patients who achieved remission had the highest level of AMPK before therapy, as did seronegative patients compared to seropositive ones. Based on the ROC analysis, the threshold value of AMPK gene expression was determined, which makes it possible to predict a high probability of a positive effect of MT therapy.

Conclusion. AMPK gene expression is associated with disease activity. Its high initial blood level in RA patients is associated with greater efficiency of MT and, possibly, plays a protective role. With an AMPK gene expression index greater than 3.83, the probability of a positive response to MT is high.

Key words: rheumatoid arthritis; gene expression; AMP-activated protein kinase gene; peripheral blood; inflammation; joint damage; methotrexate.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Demidova NV, Markova GA, Salyanova E.P. Predicting the effectiveness of methotrexate therapy based on basal expression of the AMP-activated protein kinase gene in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):46–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-46-51

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе которого лежит сложный системный многофакторный воспалительный процесс, приводящий к разрушению суставов [1]. Активация Т-лимфоцитов в ходе заболевания обуславливает продукцию широкого ряда провоспалительных цитокинов, принадлежащих преимущественно к суперсемействам фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ). В настоящее время для лечения РА разработаны препараты, специфически подавляющие выработку различных провоспалительных цитокинов [2]. Эффективность терапии оценивается по частоте достижения низкой активности ($2,6 < DAS28 < 3,2$) или ремиссии ($DAS28 < 2,6$) заболевания. Эффект терапии считается хорошим при $\Delta DAS28$ (исходный $DAS28 - DAS28$ в конце терапии) $> 1,2$ [3]. Однако при РА оптимальная стратегия прогнозирования индивидуального ответа на лечение не разработана. Снижение активности заболевания не сопровождается полным выздоровлением, а приводит лишь к стабилизации воспалительного процесса. В связи с этим препараты с различным механизмом действия могут по-разному влиять на течение РА, что связано с исходными показателями его клинико-лабораторной активности и рентгенологическими изменениями [4].

Метотрексат (МТ) является основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП), с которого начинается лечение в большинстве случаев РА [5]. Кроме того, МТ часто назначается в комбинации с другими БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами. В то же время МТ не способен одинаково эффективно контролировать заболевание у всех больных [6], что ведет к потере времени и прогрессированию РА. Поэтому сегодня для экономии средств и более качественного лечения больных разрабатываются подходы, позволяющие до назначения конкретного антиревматического препарата выявлять пациентов, у которых возможно достичь значительного снижения активности заболевания.

В предыдущих исследованиях мы показали, что начальная экспрессия генов резорбции внеклеточного матрикса (*MMP9*) и аутофагии (*ULK1*) связана с активностью РА. Высокая базальная экспрессия центральных регуляторных генов *mTOR*, *p21*, *TGFβ1* и *Runx2*, а также генов, ответственных за воспалительную активность (*ФНОα*), является предиктором хорошего ответа на МТ и может иметь протективное значение, по крайней мере у больных, ранее не получавших БПВП и системной терапии глюкокортикоидами (ГК) [7, 8].

Однако наиболее достоверным способом выявления пациентов, отвечающих на лечение, является анализ метаболического потенциала клеток иммунной системы, прежде всего изменений энергетического метаболизма в клетках крови при РА [9]. Недавние исследования показали, что контроль за преобразованием энергии в клетках осуществляет АМР-активируемая протеинкиназа (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), которая регулирует уровни основного энергетического субстрата аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а также провоспалительную активность иммунных клеток [10]. В частности, при РА активация AMPK в синовиоцитах ассоциировалась со снижением продукции провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ [11, 12], а подавление ее активации — с усилением воспаления в синовиальной ткани [13]. Ранее в исследованиях на животных моделях РА было обнаружено, что МТ может способствовать аккумуляции АМР (adenosine monophosphate) в эндотелиальных клетках и, следовательно, активации AMPK [14]. Но до сих пор неизвестно, как базальная активность AMPK в клетках может влиять на результаты терапии РА. Кроме того, неясно, есть ли связь между экспрессией гена *AMPK* и ответом на лечение МТ.

Цель исследования — поиск ассоциации между базальной экспрессией гена *AMPK* в крови больных РА и активностью заболевания, а также деструкцией суставов до и после 24 мес терапии МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 40 пациентов с РА, удовлетворявших классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. [15], с длительностью заболевания не более 2 лет. Среди них было 5 мужчин и 35 женщин, средний возраст которых составил $47,5 \pm 15,5$ года, не получавших до включения в исследование БПВП и системной терапии ГК. Больные проходили лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2007–2008 гг. по программе «РАДИКАЛ» (регистрационный номер клинического исследования — 0120.0810610). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Критерием исключения являлось наличие противопоказаний для использования БПВП в эффективных терапевтических дозах.

Всем пациентам назначали МТ в дозе 10 мг/нед. После 2 нед лечения дозу препарата увеличивали до 15 мг/нед, и больные продолжали получать ее в течение 2 лет. В дополнение к МТ 11 (27,5%) из 40 пациентов использовали метилпредни-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных и рентгенологических параметров у больных ранним РА, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 1. Dynamics of clinical, laboratory and radiological parameters in patients with early RA, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	До лечения (n=40)	Через 2 года (n=40)	p
РФ, МЕ/л	52 [9,5; 80]	25,1 [9,5; 58,9]	0,150
АЦЦП, ЕД/л	48,8 [0,4; 100]	48,8 [0,4; 100]	0,996
СРБ, мг/мл	14,7 [5,45; 24,7]	5,14 [2,49; 11,3]	0,002
DAS28	5,56 [5,04; 5,96]	3,29 [2,47; 3,82]	<0,001
ΔDAS28	—	2,45 [0,82; 3,32]	—
Утренняя скованность, мин	90 [30; 180]	15 [0; 30]	<0,001
ЧПС	8 [5; 11]	1 [0; 3]	<0,001
ЧБС	8 [6; 12]	2 [0; 6]	<0,001
Число эрозий	0 [0; 1]	0 [0; 4,5]	0,07
Сужение суставной щели	12 [7; 21]	18 [14; 28]	0,004

золон 8 мг/сут. Каждый больной наблюдался одним и тем же ревматологом, визиты осуществлялись каждые 6 мес.

Контрольную группу составили 26 доноров крови, отобранных случайным образом, без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Оценивали число припухших суставов (ЧПС) из 44, число болезненных суставов (ЧБС) из 53, продолжительность утренней скованности (в минутах) и активность РА с помощью индекса DAS28.

Концентрацию СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия). Уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) исследовали иммуноферментным методом с применением коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Limited (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя.

Всем пациентам проводили рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции. Для оценки рентгенологического прогрессирования РА использовали метод Sharp в модификации van der Heijde [16]. При этом подсчитывали число эрозий и сужений суставных щелей в 16 суставах и костях каждой кисти и в 6 суставах каждой стопы. Индексы числа эрозий и сужения суставной

щели регистрировали в каждой кисти и каждой стопе, вычисляя среднее значение оценок двух исследователей.

Молекулярно-биологические методы. Общую РНК выделяли из цельной крови с помощью коммерческого набора РИБО-золь-А («ИнтерЛабСервис», Москва). Для обратной-транскриптной реакции применяли коммерческий набор «Реверта» («ИнтерЛабСервис», Москва). Полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени проводили по описанной ранее методике [8] на приборе модели 7300 Applied Biosystems с использованием наборов для экспрессии генов (Applied Biosystems, USA): *AMPK* (Hs01562315_m1). Эндогенным контролем служил β -актин.

Клинические, иммунологические и молекулярно-биологические показатели регистрировали до и через 24 мес терапии МТ.

Статистический анализ. Для статистического анализа применяли пакет программ Statistica (версия 6.0 StatSoft). Количественные признаки представлены как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Анализы проводили в двух повторностях. Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки точности теста был проведен анализ ROC-кривых. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Средняя длительность РА составила $7,8 \pm 6,0$ мес. У 14 (35,0%) из 40 больных имелся низкий уровень АЦЦП, 25 (62,5%) были серопозитивными по РФ. Исходно у большинства (62,5%) пациентов выявлена высокая активность заболевания (DAS28 $> 5,1$). На фоне лечения отмечено значительное уменьшение активности РА, длительности утренней скованности, ЧБС и ЧПС ($p < 0,001$). Через 24 мес у 24 (60%) больных зарегистрирована умеренная ($3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$), у 4 (10%) – высокая (DAS28 $> 5,1$) активность РА, а у 12 (30%) – ремиссия (DAS28 $< 2,6$). В начале исследования у всех пациентов определялась II рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу. Через 2 года статистически значимых изменений в числе эрозий не выявлено, тогда как число суставов с сужением суставной щели увеличилось ($p = 0,004$). Динамика клинико-лабораторных и рентгенологических параметров представлена в табл. 1.

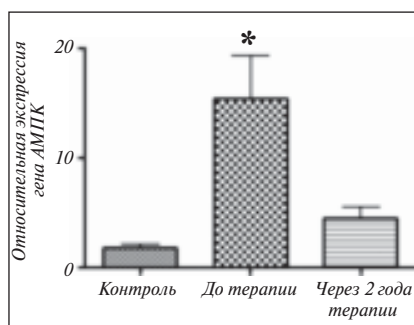


Рис. 1. Относительная экспрессия гена *AMPK* в крови больных РА до и после терапии МТ (n=40) по сравнению со здоровыми лицами (контроль, принят за 1). Здесь и на рис. 2, 3: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем; относительная экспрессия гена *AMPK* выражена в относительных единицах по отношению к контролю

Fig. 1. Relative expression of the *AMPK* gene in the blood of RA patients before and after MT therapy (n=40) compared with healthy individuals (control, taken as 1). Here and in fig. 2, 3: * – statistically significant differences compared to control; relative expression of the *AMPK* gene is expressed in relative units in comparison to the control

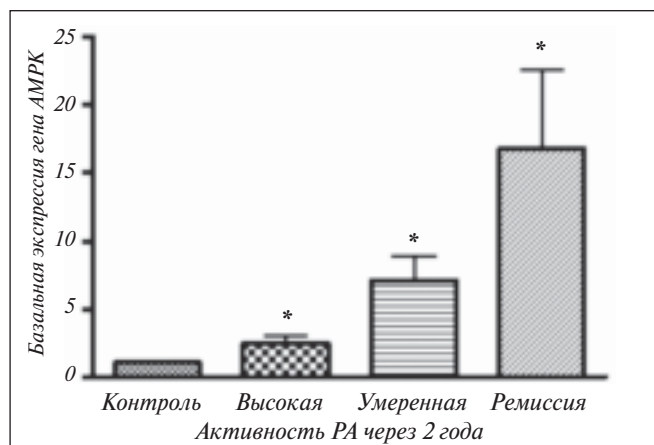


Рис. 2. Базальная относительная экспрессия гена AMPK у здоровых лиц (контроль) и у больных РА с высокой, умеренной активностью заболевания и ремиссией в зависимости от результатов терапии МТ

Fig. 2. Basal relative expression of the AMPK gene in healthy individuals (control) and in RA patients with high, moderate disease activity and remission, depending on the results of MT therapy

Оценка экспрессии генов в крови больных РА до и после лечения МТ. В начале исследования у больных РА была значительно повышена экспрессия гена AMPK по сравнению с контролем (рис. 1).

Лечение МТ приводило к существенному снижению экспрессии гена AMPK, при этом она оставалась незначительно выше, чем у здоровых лиц. Оценка в зависимости от результатов терапии МТ показала, что лица, достигшие ремиссии, имели значимо более высокий исходный уровень гена AMPK по сравнению с контролем (рис. 2), а также с больными с умеренной активностью РА, но различия с последними статистически незначимы.

Анализ экспрессии гена AMPK показал, что у серонегативных больных (n=15) она была значительно выше, чем у серопозитивных (n=25; рис. 3).

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь базальной экспрессии гена AMPK с Δ DAS28 и отрицательную с РФ и длительностью утренней скованности, оцененными через 2 года. Напротив, экспрессия гена AMPK в конце исследования положительно коррелировала с уровнем АЦЦП, длительностью утренней скованности, ЧПС и ЧБС, а также DAS28, также оцененными через 2 года (табл. 2).

Чтобы оценить прогностическое значение экспрессии гена AMPK был проведен анализ ROC-кривых (рис. 4), который подтвердил статистически значимую связь ($p=0,04$) между исходным уровнем гена AMPK и величиной Δ DAS28: площадь под кривой (Area Under Curve, AUC) – 0,720, 95% доверительный интервал – 0,526–0,915.

Для определения чувствительности больных РА к терапии МТ исполь-

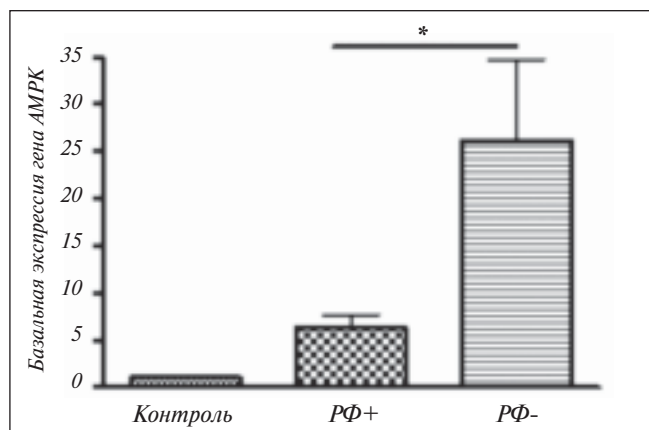


Рис. 3. Базальная относительная экспрессия гена AMPK у серопозитивных (n=25) и серонегативных (n=15) больных РА

Fig. 3. Basal relative expression of the AMPK gene in seropositive (n=25) and seronegative (n=15) patients with RA

зовали бинарный линейный классификатор. Входными данными этого классификатора являлись показатели экспрессии гена AMPK до терапии, а результатом классификации – отнесение образца к одному из двух классов: наличие чувствительности к терапии (Δ DAS28 >1,2) или ее отсутствие (Δ DAS28 <1,2). Далее оценивали параметры достоверности классификации (чувствительность, специфичность). Наилучшая прогностическая точность при определении ответа больного РА на терапию МТ достигалась при уровне экспрессии гена AMPK, равном 3,83, и максимальных чувствительности (0,742) и специфичности (0,778). Следовательно, именно такие показатели позволяют прогнозировать высокую вероятность положительного эффекта лечения МТ (Δ DAS28 >1,2), тогда как при уровне экспрессии гена AMPK <3,83 вероятность положительного ответа низкая.

Обсуждение. AMPK является главным регулятором метаболизма, поскольку при ее активации происходят фосфо-

Таблица 2. Взаимосвязь экспрессии гена AMPK с клинико-иммунологическими показателями у больных РА исходно и через 24 мес терапии МТ

Table 2. Relationship between AMPK gene expression and clinical and immunological parameters in RA patients at baseline and after 24 months of MT therapy

Показатель	Экспрессия гена AMPK	
	до терапии	через 24 мес
Δ DAS28	0,329 ($p=0,04$)	–
Величина сужения суставной щели	–	-0,418 ($p=0,04$)
РФ	-0,392 ($p=0,02$)	–
АЦЦП	–	0,459 ($p=0,024$)
DAS28	–	0,464 ($p=0,02$)
Длительность утренней скованности	-0,399 ($p=0,02$)	0,486 ($p=0,016$)
ЧПС	–	0,686 ($p=0,0001$)
ЧБС	–	0,608 ($p=0,002$)

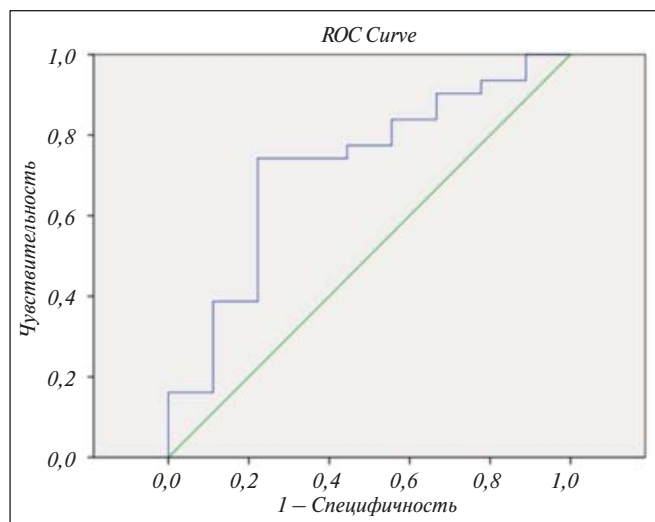


Рис. 4. Анализ ROC-кривых относительной экспрессии гена *AMPK* для прогнозирования ответа больного РА на терапию МТ. $AUC = 0,720$; наилучшие параметры чувствительности – 74,2%, специфичности – 77,8%

Fig. 4. Analysis of ROC-curves of the relative expression of the *AMPK* gene to predict the response of a patient with RA to MT therapy. $AUC=0.720$; the best parameters of sensitivity – 74.2%, specificity – 77.8%

рилирование многочисленных ферментов, снижение активности анаболических путей, которые потребляют АТФ: биосинтез жирных кислот (ЖК), триглицеридов, фосфолипидов и белков, а также активация катаболических путей, генерирующих АТФ: поглощение глюкозы и окисление ЖК [17, 18]. В долгосрочной перспективе AMPK усиливает свое действие путем фосфорилирования транскрипционных факторов и коактиваторов, которые регулируют экспрессию генов, например, снижая продукцию липогенных ферментов и повышая выработку ферментов митохондриального окислительного метаболизма и биогенеза митохондрий. Особенно важно антианаболическое действие AMPK при ингибировании экспрессии mTOR, который подавляет трансляцию белков, необходимых для переключения с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, наблюдаемый в быстрорастущих клетках. Напротив, потеря гена *AMPK* способствует развитию аэробного гликолиза и клеточной пролиферации [19]. В связи с этим важно отметить, что, по данным настоящего исследования, высокая базальная экспрессия *AMPK* оказалась маркером прогнозирования поло-

жительного ответа на лечение МТ у больных РА, ранее не получавших БПВП; это также было подтверждено при анализе профиля ROC-кривой. Прогностическое значение экспрессии *AMPK* свидетельствует о важной роли энергетического метаболизма в подавлении РА.

В нашем исследовании на протективную роль высокой экспрессии *AMPK* указывает отрицательная связь между ее базальной концентрацией и уровнем РФ и длительностью утренней скованности в конце наблюдения, поскольку эти показатели являются маркерами воспаления [4]. Положительная связь между экспрессией *AMPK* после терапии МТ и DAS28, ЧПС, ЧБС, длительностью утренней скованности может свидетельствовать о необходимости активации этого гена для купирования воспаления и боли, поскольку при низкой активности воспаления и выраженности боли продукция *AMPK* снижается. Наши данные согласуются с результатами других работ, в которых также показано, что *AMPK* обладает противовоспалительным действием вследствие ее влияния на клеточный метаболизм [20]. Так в исследованиях *in vitro* подавление продукции AMPK в макрофагах сопровождалось увеличением уровня провоспалительных цитокинов в ответ на действие ЖК и липополисахаридов [21, 22]. Кроме того, существенное превышение экспрессии гена *AMPK* у серонегативных пациентов в нашем исследовании подтверждает ранее полученные данные о более тяжелом течении заболевания у серопозитивных больных РА [23, 24].

Вместе с тем, в отличие от других препаратов, включая метформин, гормоны (лептин, адипонектин), нутрицевтики, которые активируют AMPK [18, 19], по данным настоящего исследования, МТ снижал экспрессию AMPK. Приближение ее к норме может свидетельствовать о восстановлении энергетического баланса клеток на фоне терапии МТ.

Заключение. Таким образом, экспрессия гена *AMPK* связана с активностью РА. Высокая начальная продукция этого гена в крови больных с данным заболеванием ассоциируется с большей эффективностью МТ и, возможно, играет протективную роль. Следовательно, на основании анализа экспрессии гена *AMPK* у больных РА, ранее не получавших БПВП, можно с высокой вероятностью прогнозировать ответ на терапию МТ.

Получен патент на изобретение по заявке № 2020134920/14(064169). Дата подачи заявки: 24.10.2020. Авторы: Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А., Глухова С.И. Название изобретения: «Способ прогнозирования эффективности терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990 May 3;322(18):1277-89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356-61. doi: 10.1038/nature01661.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: GEOTAR-Медиа; 2010. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
- Gossec L, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun;63(6):675-80. doi: 10.1136/ard.2003.010611.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
- Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):357-65. doi: 10.1002/art.10117.
- Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ и др. Ассоциация экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом с клиническими и лабораторными показателями до и после терапии метотрексатом.

- Научно-практическая ревматология. 2016;(2):155-63.
- [Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, et al. Association of gene expression in the blood of patients with rheumatoid arthritis with clinical and laboratory parameters before and after methotrexate therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;(2):155-63. (In Russ.)].
8. Tchetina EV, Demidova NV, Markova GA, et al. Increased baseline RUNX 2, caspase 3, and p21 gene expressions in the peripheral blood of naive rheumatoid arthritis patients are associated with improved clinical response to methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis*. 2017 Oct;20(10):1468-80. doi: 10.1111/1756-185X.13131. Epub 2017 Jul 25.
9. Sharabi A, Tsokos GC. T cell metabolism: new insights in systemic lupus erythematosus pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Feb;16(2):100-12. doi: 10.1038/s41584-019-0356-x. Epub 2020 Jan 16.
10. Finlay DK. N-myristoylation of AMPK controls T cell inflammatory function. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):252-4. doi: 10.1038/s41590-019-0322-4.
11. Shi M, Wang J, Xiao Y, et al. Glycogen Metabolism and Rheumatoid Arthritis: The Role of Glycogen Synthase 1 in Regulation of Synovial Inflammation via Blocking AMP-Activated Protein Kinase Activation. *Front Immunol*. 2018 Jul 27;9:1714. doi: 10.3389/fimmu.2018.01714. eCollection 2018.
12. Terkeltaub R, Yang B, Lotz M, et al. Chondrocyte AMP-activated protein kinase activity suppresses matrix degradation responses to proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):1928-37. doi: 10.1002/art.30333.
13. Wen Z, Jin K, Shen Y, et al. N-myristoyl-transferase deficiency impairs activation of kinase AMPK and promotes synovial tissue inflammation. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):313-25. doi: 10.1038/s41590-018-0296-7. Epub 2019 Feb 4.
14. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):439-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305. Epub 2015 Jan 9.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
16. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 1999 Mar;26(3):743-5.
17. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. *Physiol Rev*. 2009 Jul;89(3):1025-78. doi: 10.1152/physrev.00011.2008.
18. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern. *Chem Biol*. 2012 Oct 26;19(10):1222-36. doi: 10.1016/j.chembiol.2012.08.019.
19. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK Is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab*. 2013 Jan 8;17(1):113-24. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.001. Epub 2012 Dec 27.
20. Salt IP, Palmer TM. Exploiting the anti-inflammatory effects of AMP-activated protein kinase activation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Aug;21(8):1155-67. doi: 10.1517/13543784.2012.696609. Epub 2012 Jun 14.
21. Sag D, Carling D, Stout RD, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. *J Immunol*. 2008 Dec 15;181(12):8633-41. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8633.
22. Yang Z, Shi H, Xue BZ. Macrophage {alpha}1-AMP-activated protein kinase ({alpha}1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem*. 2010 Jun 18;285(25):19051-9. doi: 10.1074/jbc.M110.123620. Epub 2010 Apr 26.
23. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Auto-antibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):201-4. doi: 10.1007/s10067-006-0275-5. Epub 2006 Mar 30.
24. Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Влияние АЦЦП-и РФ-позитивности на формирование исходов раннего ревматоидного артрита в длительной перспективе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015;11(2):135-41. [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. The influence of ADC- and RF-positivity on the formation of outcomes of early rheumatoid arthritis in the long term. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2015; 11(2):135-41. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.10.2021/30.11.2021/3.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа осуществлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №12-04-00038a).

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 work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (project №12-04-00038a).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Демидова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

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

Саянова Е.П. <https://orcid.org/0000-0001-6476-4294>

Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования

Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Чикина М.Н., Паневин Т.С.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

На развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2) у пациентов с подагрой могут влиять как общепринятые, так и непосредственно связанные с подагрой факторы риска (ФР).

Цель исследования — на основании данных многолетнего проспективного наблюдения выявить у пациентов с подагрой ФР развития СД2, в том числе непосредственно связанные с подагрой.

Пациенты и методы. В исследование включено 444 пациента с подагрой старше 18 лет (49 женщин, 395 мужчин), не имевших СД. Длительность наблюдения составляла от 2 до 8 лет. В качестве ФР СД2 рассмотрены: пол, возраст, отягощенная наследственность по СД2, ожирение, употребление алкоголя >20 ед. в неделю, недостаточная физическая нагрузка, несбалансированное питание, гипергликемия в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, прием гипотензивных препаратов, диуретиков, глюкокортикоидов (ГК), уратснижающая терапия, сывороточные уровни холестерина, триглицеридов, СРБ, мочевой кислоты (МК), глюкозы, креатинина, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², наличие тофусов, >4 приступов подагры в год, ≥5 пораженных суставов за время болезни.

Результаты и обсуждение. СД2 развился у 108 (24,3%) пациентов. Эти пациенты были старше, имели отягощенную наследственность по СД, чаще получали антигипертензивную терапию, диуретики и ГК (49,1; 73,1; 27,8 и 47,2% соответственно), чем больные, у которых СД2 не возник (25,6; 50,5; 14,8 и 36,4% соответственно; $p < 0,05$ для всех случаев). Кроме того, у пациентов с СД2 чаще выявлялись подкожные тофусы (59,3% против 30,0%; $p = 0,001$), среди них было больше лиц (67,6% против 31,6%; $p = 0,001$) с частыми приступами артрита (>4 приступов в год). Уровни МК >480 и 600 мкмоль/л также значимо чаще ($p = 0,0002$) определялись у больных с СД2 (71,3 и 34,3% соответственно).

По данным логистической регрессии, факторами, увеличивающими риск возникновения СД2, были: наследственная отягощенность по СД, наличие гипергликемии в анамнезе, ИБС, АГ, прием ГК, гипотензивных препаратов, наличие тофусов, >4 обострений подагры в год. Прием фебуксостата и уровень МК <300 мкмоль/л ассоциировались с меньшим риском развития СД2.

Заключение. Возникновение СД2 при подагре связано не только с общеизвестными ФР, но и с гиперурикемией и микрокристаллическим воспалением. Терапия фебуксостатом ассоциируется с меньшим риском развития СД2.

Ключевые слова: подагра; сахарный диабет; мочевая кислота; гиперурикемия.

Контакты: Ольга Владимировна Желябина; olga-sheliabina@mail.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59

Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Glukhova S.I., Chikina M.N., Panevin T.S.

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

The development of type 2 diabetes mellitus (DM) (DM2) in patients with gout can be influenced by both conventional and directly linked to gout risk factors (RFs).

Objective: to identify RFs for the development of DM2 in patients with gout, including those directly associated with gout, based on long-term prospective follow-up data.

Patients and methods. The study included 444 patients with gout older than 18 years (49 women, 395 men) who did not have DM. The follow-up period ranged from 2 to 8 years. The studied RFs for DM2 were: gender, age, family history of DM2, obesity, alcohol consumption >20 units per week, insufficient physical activity, unbalanced nutrition, history of hyperglycemia, coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), chronic heart failure, antihypertensive drugs, diuretics, glucocorticoids (GCs), urate-lowering therapy, serum levels of cholesterol, triglycerides, CRP, uric acid (UA), glucose, creatinine, glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m², the presence of tophi, >4 attacks of gout per year, ≥5 affected joints during the disease.

Results and discussion. DM2 developed in 108 (24.3%) patients. These patients were older, had a family history of DM, more often received antihypertensive therapy, diuretics, and glucocorticoids (49.1; 73.1; 27.8 and 47.2%, respectively) than patients who did not develop DM2 (25.6; 50.5; 14.8 and 36.4%, respectively; $p < 0.05$ for all cases). In addition, patients with DM2 were more likely to have subcutaneous tophi (59.3% versus 30.0%; $p = 0.001$), among them there were more individuals (67.6% versus 31.6%; $p = 0.001$) with frequent attacks of

arthritis (>4 attacks per year). UA levels >480 and 600 $\mu\text{mol/l}$ were also significantly more frequent ($p=0.0002$) in patients with DM2 (71.3 and 34.3%, respectively).

According to logistic regression data, factors that increase the risk of developing DM2 were: family history of DM, a history of hyperglycemia, CHD, AH, intake of GCs, antihypertensive drugs, the presence of tophi, >4 exacerbations of gout per year. Febuxostat use and UA <300 $\mu\text{mol/L}$ were associated with a lower risk of DM2.

Conclusion. The occurrence of DM2 in gout is associated not only with well-known risk factors, but also with hyperuricemia and microcrystalline inflammation. Febuxostat therapy is associated with a lower risk of developing DM2.

Keywords: gout; diabetes; uric acid; hyperuricemia.

Contact: Olga Vladimirovna Zhelyabina; olga-sheliabina@mail.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2) в мире сравнима с неинфекционной эпидемией, при этом данное заболевание является одной из ведущих причин смерти [1]. Экспоненциальный рост заболеваемости СД связывают с увеличением доли стареющего населения, социально-экономическим развитием и урбанизацией, которые, в свою очередь, способствуют переходу на высококалорийное питание и снижению физической активности. Считается, что на развитие СД2 оказывают влияние качество/количество сна, курение, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), старение, этническая принадлежность, отягощенный семейный анамнез по СД, недостаточная физическая активность и ожирение [2]. В последнее время активно обсуждаются и другие факторы риска (ФР), такие как воспаление и оксидативный стресс [3, 4], а также высокий уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови [2, 5].

Частота СД2 при подагре значительно выше, чем в популяции. Более того, ожирение, особенности питания, АГ, прием некоторых препаратов являются общими ФР развития и подагры, и СД2 [6, 7]. Несмотря на это, до настоящего времени не проводились проспективные исследования влияния микрокристаллического воспаления и терапии подагры на возникновение СД2.

Цель работы — на основании данных многолетнего проспективного наблюдения выявить ФР развития СД2 у пациентов с подагрой, в том числе непосредственно связанные с подагрой.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с подагрой, обратившиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», которые удовлетворяли критериям включения: возраст старше 18 лет; диагноз подагры, установленный по критериям S.L. Wallace и соавт. [8]; подписанное информированное согласие.

Критериями неключения являлись наличие СД; беременность.

Для диагностики СД2 использовали критерии ВОЗ 1999 г. [9]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в 2 года. Все данные заносили в индивидуальную регистрационную карту.

Во время визитов проводился сбор анамнеза, осмотр пациентов. Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат, кг/м^2).

О наличии ожирения и его степени судили по ИМТ. Нормальным считали ИМТ от 18,5 до 24,99 кг/м^2 , избыточной массой тела — от 25 до 29,99 кг/м^2 и ожирением — $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ [10]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Учитывали наличие и количество подкожных тофусов, количество приступов подагры за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни.

Лабораторные исследования включали определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, МК, высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), гликозилированного гемоглобина.

В качестве ФР развития СД2 рассмотрены: пол; возраст; наличие СД2 у родственников 1-й и 2-й линии родства; ИМТ ≥ 25 и $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин; употребление алкоголя >20 ед. в неделю; недостаточная физическая нагрузка; несбалансированное питание; гипергликемия в анамнезе; сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН); прием антигипертензивных препаратов, диуретиков, глюкокортикоидов (ГК), уратснижающая (УСТ) и противовоспалительная терапия; уровень холестерина (ХС) сыворотки крови >5 ммоль/л, триглицеридов >2,25 ммоль/л, СРБ >5 мг/л, содержание глюкозы, креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, а также клинические проявления подагры — тофусы, >4 приступов артрита в год, количество пораженных суставов за время болезни ≥ 5 , сыровоточный уровень МК.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна-Уитни, по качественным — χ^2 . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Проведен анализ логистической регрессии факторов, влияющих на риск развития СД2. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходно в исследование включено 444 пациента (49 женщин, 395 мужчин) с подагрой. За период наблюдения были 39 больных, из них 34 по причине смерти, остальные отозвали информированное согласие. СД2 развился у 108 (24,3%) пациентов. Общая характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Характеристика больных подагрой, включенных в исследование
Characteristics of patients with gout included in the study

Параметр	Всего пациентов (n=444)	СД2 (n=108)	Без СД2 (n=297)	p
Мужчины, n (%)	395 (89,0)	96 (88,9)	265 (89,2)	0,92
Возраст, годы, М±σ	51,18±11,73	52,84±10,96	49,72±11,95	0,02
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,66 [2,69; 7,64]	5,34 [2,19; 7,94]	6,02 [2,84; 7,7]	0,38
Длительность подагры, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,58 [1,62; 7,19]	5,14 [1,43; 7,0]	5,56 [1,89; 7,19]	0,55
Наличие тофусов, n (%)	176 (39,6)	64 (59,3)	89 (30,0)	0,001
>4 приступов в год, n (%)	181 (40,8)	73 (67,6)	94 (31,6)	0,001
≥5 пораженных суставов за время болезни, n (%)	339 (76,4)	86 (79,6)	220 (74,1)	0,25
Соблюдение гипопуриновой диеты, n (%)	88 (19,8)	27 (25,0)	53 (17,8)	0,11
Курение, n (%)	101 (22,7)	26 (24,1)	65 (21,9)	0,64
Употребление алкоголя >20 ед. в неделю	174 (39,2)	47 (43,5)	127 (42,8)	0,89
ИМТ, кг/м ² , М±σ	29,97±4,8	30,11±5,03	30,03±4,77	0,89
ИМТ, кг/м ² n (%):				
≥25	380 (85,6)	95 (87,9)	252 (84,8)	0,43
≥30	213 (47,9)	54 (50)	146 (49,1)	0,88
АО, n (%)	253 (56,9)	96 (88,9)	264 (88,9)	0,99
СД у родственников, n (%):				
1-й линии	94 (21,2)	43 (39,8)	55 (18,5)	0,001
1-й и 2-й линии	99 (22,3)	53 (49,1)	76 (25,6)	0,0001
Недостаточная физическая активность, n (%)	327 (73,6)	80 (74,1)	196 (66,0)	0,12
Несбалансированное питание, n (%)	344 (77,5)	82 (75,9)	202 (68,0)	0,12
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	361 (81,3)	79 (73,1)	150 (50,5)	0,0001
Лабораторные показатели				
вчСРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,7 [4,9; 19,7]	13,33 [4,2; 18,8]	14,9 [4,9; 17,5]	0,74
вчСРБ ≥5 мг/л, n (%)	318 (71,6)	74 (68,5)	213 (71,7)	0,53
Глюкоза, ммоль/л, М±σ	5,42±0,82	5,33±0,8	5,5±0,8	0,2
ХС, ммоль/л, М±σ	5,65±1,37	5,5±1,3	5,7±1,4	0,22
ХС >5 ммоль/л, n (%)	302 (68,0)	70 (64,8)	205 (69,0)	0,42
Триглицериды >2,5 ммоль/л, n (%)	173 (39,0)	48 (44,4)	111 (37,4)	0,2
Креатинин, мкмоль/л, М±σ	101,53±31,15	100,9±28,15	101,6±32,7	0,85
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	48 (10,8)	12 (11,1)	32 (10,8)	0,92
МК, мкмоль/л, М±σ	500,0±111,7	541,23±115,1	480,05±102,6	0,0001
МК, мкмоль/л, n (%):				
<300	90 (20,3)	13 (12,0)	77 (25,9)	0,003
>480	228 (51,4)	77 (71,3)	151 (50,8)	0,0002
>600	72 (16,2)	37 (34,3)	35 (11,8)	0,0002
Сопутствующие заболевания, n (%)				
ИБС	124 (27,9)	37 (34,3)	69 (23,2)	0,003
АГ	361 (81,3)	94 (87,0)	233 (78,5)	0,05
ХСН	51 (11,5)	12 (11,1)	27 (9,1)	0,54
ИМ	36 (8,1)	12 (11,1)	17 (5,7)	0,006
ОНМК	19 (4,3)	6 (5,6)	9 (3,0)	0,23
МКБ	210 (47,3)	61 (56,5)	149 (50,2)	0,26
Прием лекарственных препаратов, n (%)				
УСТ	290 (65,3)	76 (70,4)	214 (72,1)	0,74
Аллопуринол	280 (63,1)	73 (67,6)	190 (64,0)	0,5
Фебуксостат	46 (10,4)	7 (6,5)	41 (13,8)	0,042
Метформин	59 (13,3)	10 (9,3)	49 (16,5)	0,06

Параметр	Всего пациентов (n=444)	СД2 (n=108)	Без СД2 (n=297)	p
Канакинумаб	19 (4,3)	5 (4,6)	13 (4,4)	0,9
Диуретики	85 (19,1)	30 (27,8)	44 (14,8)	0,003
ГК	164 (36,9)	51 (47,2)	108 (36,4)	0,047

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; МКБ — мочекаменная болезнь

Как видно из представленных данных, пациенты, у которых за время наблюдения развился СД2, были старше, имели отягощенную наследственность по СД, чаще получали антигипертензивную терапию, диуретики и ГК (49,1; 73,1; 27,8 и 47,2% соответственно), чем больные, у которых СД2 не выявлен (25,6; 50,5; 14,8 и 36,4% соответственно; $p < 0,05$ для всех случаев). Кроме того, у пациентов с СД2 чаще имелись подкожные тофусы (59,3% против 30,0%; $p = 0,001$), среди них было больше лиц (67,6% против 31,6%; $p = 0,001$) с частыми приступами артрита (>4 приступов в год). Уровни МК >480 и 600 мкмоль/л также значимо чаще ($p = 0,0002$) определялись у больных с СД2 (71,3 и 34,3% соответственно).

С целью выявления ассоциации между отдельными факторами и риском развития СД2 был применен логистический регрессионный анализ (см. рисунок, а, б).

Среди рассматриваемых ФР наиболее важное значение для развития СД2 имели отягощенная наследственность по СД (отношение шансов, ОШ 2,802; 95% доверительный интервал, ДИ 1,772–4,432); ИБС (ОШ 1,722; 95% ДИ 1,065–2,783); АГ (ОШ 1,844; 95% ДИ 0,986–3,449); прием ГК (ОШ 1,566; 95% ДИ 1,003–2,445) и антигипертензивных препаратов (ОШ 2,670; 95% ДИ 1,648–4,325).

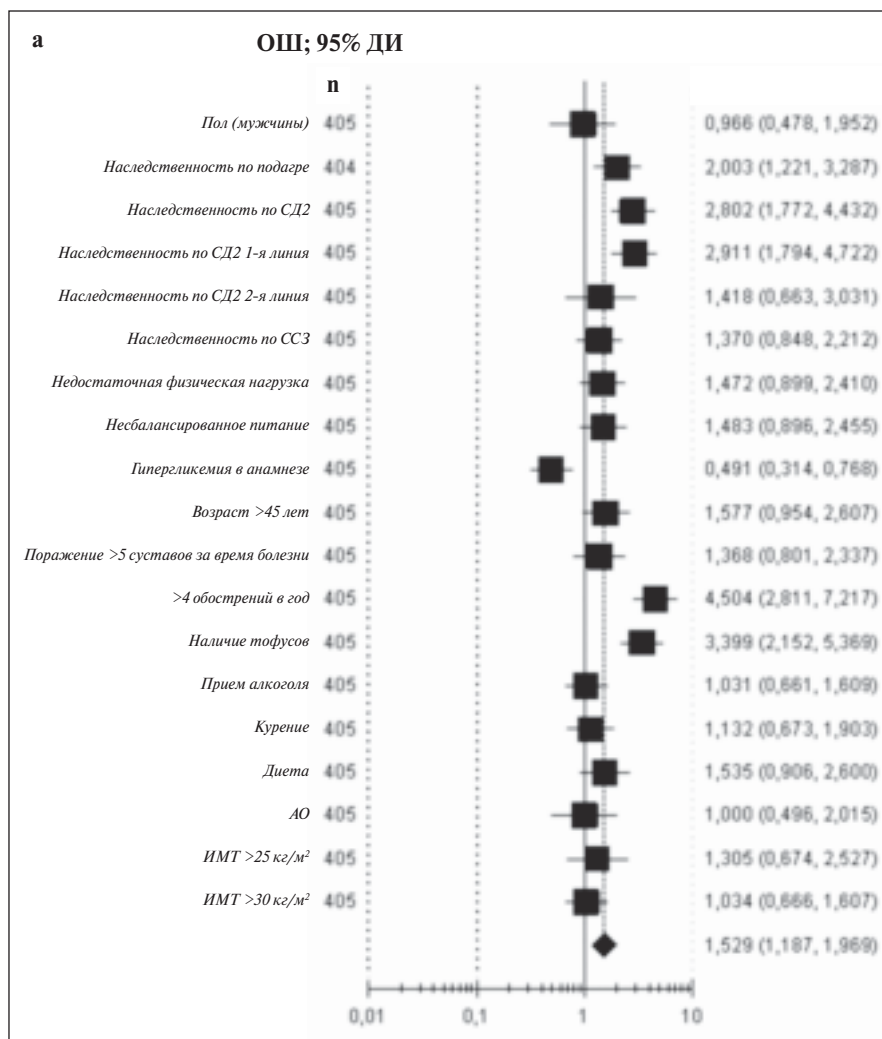
Из связанных с подагрой ФР наибольшее влияние на развитие СД2 оказывали: наличие тофусов (ОШ 3,399; 95% ДИ 2,152–5,369), >4 обострений артрита в год (ОШ 4,504; 95% ДИ 2,811–7,217), уровень МК >600 мкмоль/л (ОШ 3,901; 95% ДИ 2,293–6,637). Риск развития СД2 снижался при значении МК <300 мкмоль/л (ОШ 0,391; 95% ДИ 0,207–0,738).

Обсуждение. Влияние отягощенной наследственности по СД, возраста, гипергликемии, АГ на риск развития СД2 показано в ряде исследований [2, 11].

По нашим данным, пациенты с подагрой, у которых развился СД2, были значимо старше по сравнению с пациентами без СД. И хотя ранее возраст рассматривался как ФР возникновения СД, исследований независимого влияния этого параметра на развитие СД не проводилось [2]. Более того, В.С. Choi и F. Shi [12] пришли к выводу, что риск появления СД уве-

личивается с возрастом только при избыточной массе тела и снижается при умеренном уровне физической активности. Предполагается, что в состоянии хронического окислительного стресса, характерного для старения, активные формы кислорода участвуют в активации NF-κB, поддержании хронического воспаления, приводя к инсулинорезистентности (ИР) [13, 14].

Результаты настоящего исследования также показали, что у больных подагрой СД2 развивался в 2 раза чаще в случае наличия СД у родственников 1-й линии. Известно, что хотя генетические факторы играют более важную роль в патогенезе СД2, чем СД1 [15], они лишь частично определяют индивидуальную предрасположенность к СД2.



ФР развития СД2 при подагре (а). ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
RF for the development of DM2 in gout (a). CVD — cardiovascular disease

При отсутствии наследственной отягощенности риск развития данного заболевания может быть объяснен индивидуальной восприимчивостью к детерминантным факторам окружающей среды и различиями в реакциях на изменение образа жизни [16]. Поэтому считается, что глобальная эпидемия СД2 является в основном результатом изменений окружающей среды и образа жизни. При этом высококалорийная диета в сочетании с малоподвижным образом жизни рассматривается в ряду главных причин такой ситуации [17]. Оба фактора вносят весомый вклад в глобальную эпидемию ожирения, которая тесно связана с ростом заболеваемости СД2 [18]. В нашем исследовании избыточная масса тела и ожирение выявлены у 80 и 50% пациентов с подагрой соответственно, однако значимых различий в частоте СД2 между больными не обнаружено. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии ожирения на риск возникновения СД2. Так, 13-летнее наблюдательное исследование, проведенное в США [19], показало, что исходное умеренное повышение ИМТ (27 кг/м²) сопровождалось примерно трехкратным уве-

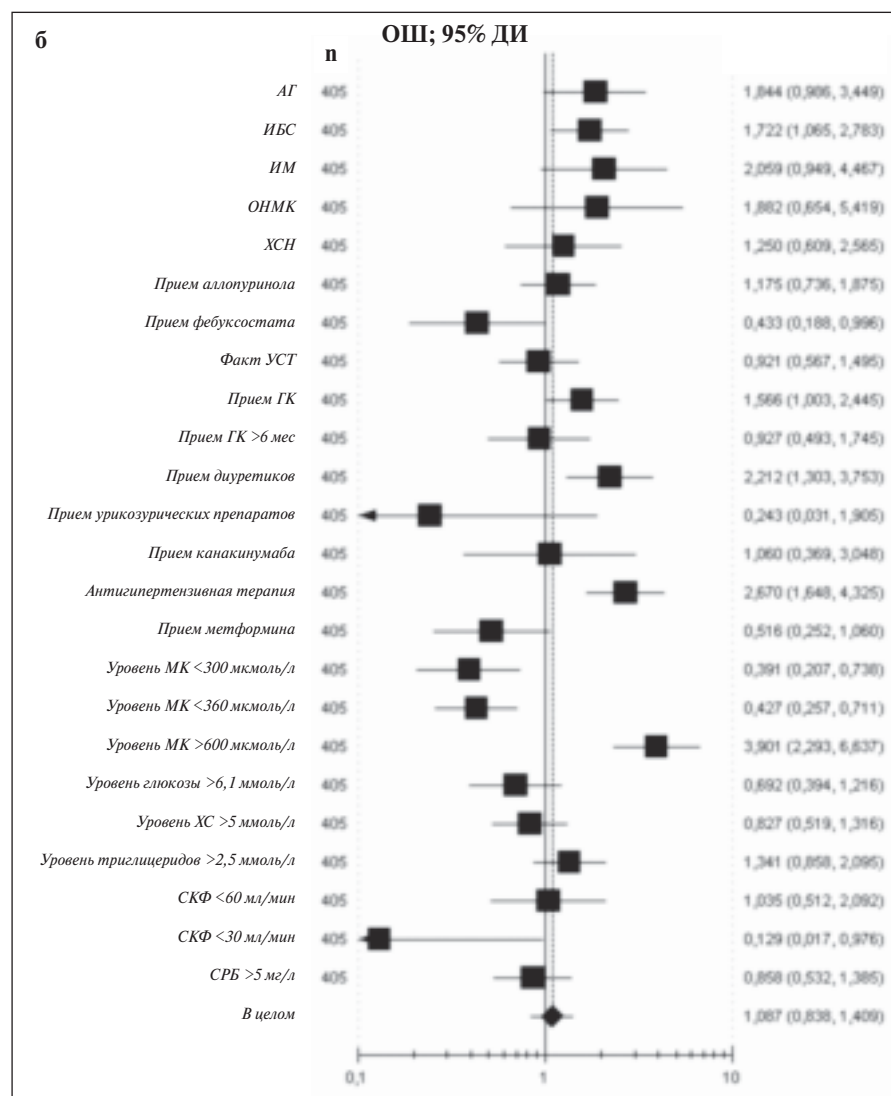
личением риска развития СД2. В то же время, по данным другого проспективного исследования, с высоким ИМТ было связано только 26% случаев увеличения риска появления СД2 [20]. Предполагается, что вклад высокого ИМТ в повышение риска развития СД2 меньше [21], чем АО [22–24], учитывая, что в мире наблюдается увеличение числа пациентов с АО [25]. В нашей работе АО было выявлено более чем у 80% пациентов, но этот факт не оказал значимого влияния на увеличение риска развития СД2, что может быть объяснено тесной взаимосвязью ожирения с другими факторами, такими как пол и возраст [26, 27].

Физические упражнения, несомненно, оказывают положительное воздействие на функцию β -клеток [28], хотя потери массы тела чаще всего не происходит [29]. Показано, что аэробные упражнения и тренировки с отягощениями независимо друг от друга благотворно влияют на профилактику СД2 [30]. У большинства наших пациентов (60%) отмечалась недостаточная физическая активность. При этом существенных различий в частоте развития СД2 между больными не отмечено. Хотя увеличение физической активности является

важным компонентом всех рекомендаций по профилактике СД2, низкую физическую активность нельзя считать независимым ФР его развития [2].

У пациентов с подагрой, у которых был выявлен СД2, чаще наблюдались такие ассоциированные с СД ФР, как ИБС и ИМ в анамнезе. Это согласуется с данными Е.Н. Yeung и соавт. [31], которые полагают, что наличие ССЗ в анамнезе приводит к возникновению СД2, способствуя формированию ИР. В то же время отрицательное влияние СД2 на риск развития ССЗ [32–34] также может быть причиной выявленной нами взаимосвязи.

Хотя проводится активная профилактика СД2, включающая повышение физической активности и пропаганду здорового питания, заболеваемость СД2 растет. По-видимому, кроме доказанных традиционных модифицируемых и немодифицируемых ФР, необходим поиск и других маркеров риска развития СД. Нами впервые была предпринята попытка определения ФР развития СД2, непосредственно связанных с подагрой. Так, у больных подагрой с СД2 значимо чаще выявлялись тофусы и приступы острого артрита, у них также был выше средний уровень МК, а риск появления СД возрастал при увеличении ее концентрации >300 мкмоль/л. Взаимосвязь МК с нарушениями углеводного обмена, ИР и СД2 давно известна [35], в том числе при подагре [36]. Высокий уровень МК в сыворотке крови приводит к вазоконстрикции, опосредованной оксидом азота, что вызывает нарушение захвата глюкозы мышцами, увеличение окис-



ФР развития СД2 при подагре (б)
RF for the development of DM2 in gout (b)

лительного стресса и воспаления, снижение уровня адипонектина и, как следствие, гипергликемию и гибель β -клеток [37–42]. Т. Nakagawa и соавт. [43] показали, что уровень МК является значимым и независимым фактором прогнозирования гиперинсулинемии. Авторы отметили, что уровень МК в сыворотке крови $\geq 5,5$ мг/дл связан с развитием гиперинсулинемии через 6 мес (ОШ 5,47; 90% ДИ 1,6–1,77) и 12 мес (ОШ 3,4; 90% ДИ 1,1–10,4). По данным других исследователей, уровень МК >370 мкмоль/л был сопряжен с высоким риском развития СД (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,22–2,30). Полагают, что снижение уровня МК может быть новым подходом к профилактике СД [44].

Несмотря на большое количество исследований, сведения о влиянии МК на углеводный обмен противоречивы. Согласно длительному наблюдению, у лиц молодого возраста имелась связь между высоким уровнем МК и развитием гиперинсулинемии, нарушением содержания глюкозы натощак и СД2 [45]. Сообщалось, что высокий уровень МК ассоциирован с развитием метаболического синдрома, но не СД2 [46–48]. Результаты менделевского рандомизированного исследования также показали, что повышенная концентрация МК является следствием неблагоприятного метаболического профиля, а гиперурикемия имеет ограниченную ценность в качестве терапевтической мишени для профилактики СД [49]. Однако, по нашим данным, касающимся УСТ и ее влияния на риск возникновения СД, у больных подагрой, принимавших фебуксостат, СД2 развивался реже. К таким же выводам пришли Y.J. Fang и соавт. [50]: пациенты, получавшие любую УСТ, имели более низкий риск развития СД2, чем пациенты, которым такая терапия не проводилась. Отсутствие подобной закономерности при приеме аллопуринола можно объяснить назначением доз, недостаточных для достижения целевого уровня МК, тогда как вероятность добиться целевого уровня МК при терапии фебуксостатом выше [51].

По-видимому, при подагре на риск развития СД2 влияет не только и не столько уровень МК, сколько микрокристаллическое воспаление. Повышенный уровень вЧСРБ отмечался более чем у 70% наших пациентов, причем как у страдавших СД2, так и у тех, у кого он не развился. В настоящее время доказана связь метаболического синдрома с патологической активацией врожденной иммунной системы. Таким образом, при СД2 нарушение секреции и действие инсулина обусловлено, по крайней мере частично, воспалением островков поджелудочной железы [52]. Изучение роли интерлейкина (ИЛ) 1β в патогенезе СД2 показало, что он является медиатором апоптоза β -клеток, индуцированного глюкозой, а также может участвовать в контроле запасов инсулина поджелудочной железой. Таким образом, путь, по которому гипергликемия вызывает нарушение и потерю клеток, продуцирующих инсулин, имеет общие черты с иммуноопосредованными процессами [53]. ИЛ 1β — основной медиатор подагрического воспаления [54], а его медикаментозная блокада благоприятно влияет на клинические проявления подагры [55, 56].

По данным А. Vitale и соавт. [57], применение блокатора ИЛ1 при СД2 и подагре может положительно воздействовать на оба заболевания. Так, прием анакинры 100 мг/сут за несколько часов привел к быстрому и полному разрешению артрита, а через 6 мес — к лучшему контролю гликемии по сравнению с исходными уровнями глюкозы в крови натощак и гликозилированного гемоглобина.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что развитие СД2 при подагре связано не только с общеизвестными ФР, но и с гиперурикемией и микрокристаллическим воспалением. Терапия фебуксостатом ассоциируется с меньшим риском развития СД2. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли обмена уратов в целом и подагры в частности в развитии СД2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2015. Global burden of disease study 2015 (GBD 2015) results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2016. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1759–85. doi:10.1016/j.csbj.2021.03.003.
3. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):435–44. doi: 10.1007/s11892-013-0375-y.
4. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, et al. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:102158. doi: 10.1155/2014/102158. Epub 2014 Aug 24.
5. Song Y, Liu X, Zhu X, et al. Increasing trend of diabetes combined with hypertension or hypercholesterolemia: NHANES data analysis 1999–2012. *Sci Rep*. 2016 Nov 2;6:36093. doi: 10.1038/srep36093.
6. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Mar;23(2):192–202. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
7. Liu Q, Gamble G, Pickering K, et al. Prevalence and clinical factors associated with gout in patients with diabetes and prediabetes. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):757–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker384. Epub 2011 Dec 16.
8. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977 Apr;20(3):895–900. doi: 10.1002/art.1780200320.
9. Alberti G. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999 International Diabetes Federation European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):390–420.
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894:i–253.
11. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018 Mar 20;13(3):e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127. eCollection 2018.
12. Choi BC, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(10):1221–31. doi: 10.1007/s001250100648.
13. Sarkar D, Lebedeva IV, Emdad L, et al. Human polynucleotide phosphorylase (hnpaseold-35): a potential link between aging and inflammation. *Cancer Res*. 2004 Oct 15;64(20):7473–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1772..
14. Suastika K, Dwipayana P, Semadi MS, et al. Age is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Glucose Tolerance: Intech Open; 2012. P. 67–76.
15. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1994 Jan 8;343(8889):91–5. doi: 10.1016/

- s0140-6736(94)90821-4.
16. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8.
 17. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2239-51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2. Epub 2017 Feb 10.
 18. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29.
 19. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005 Mar;81(3):555-63. doi: 10.1093/ajcn/81.3.555.
 20. Hardoon SL, Morris RW, Thomas MC, et al. Is the recent rise in type 2 diabetes incidence from 1984 to 2007 explained by the trend in increasing BMI?: evidence from a prospective study of British men. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1494-6. doi: 10.2337/dc09-2295. Epub 2010 Apr 22.
 21. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1150-9. doi: 10.1001/2012.jama.11132.
 22. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936-44. doi: 10.1111/jgh.13264.
 23. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016 Nov;36(11):1563-1579. doi: 10.1111/liv.13185. Epub 2016 Jun 30.
 24. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med*. 2014 Aug 26;12:123. doi: 10.1186/s12916-014-0123-4.
 25. Lao XQ, Ma WJ, Sobko T, et al. Overall obesity is leveling-off while abdominal obesity continues to rise in a Chinese population experiencing rapid economic development: analysis of serial cross-sectional health survey data 2002-2010. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Feb;39(2):288-94. doi: 10.1038/ijo.2014.95. Epub 2014 May 26.
 26. Collaboration A.P.C.S. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the asia-pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(2):127-33.
 27. Ohnishi H, Saitohi S, Takagii S, et al. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study: response to Oda. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1989. doi: 10.2337/dc06-0950.
 28. Li T, He S, Liu S, et al. Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *Free Radic Res*. 2015 Oct;49(10):1269-74. doi: 10.3109/10715762.2015.1066784. Epub 2015 Aug 11.
 29. Keating SE, Hackett DA, George J, et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):157-66. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.023. Epub 2012 Mar 10.
 30. Grøntved A, Rimm EB, Willett WC, et al. A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 24;172(17):1306-12. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3138.
 31. Yeung EH, Pankow JS, Astor BC, et al. Increased risk of type 2 diabetes from a family history of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):154-6. doi: 10.2337/dc06-1463.
 32. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May;48(5):937-42. doi: 10.2337/diabetes.48.5.937.
 33. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1800-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0.
 34. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010 Apr;20(3):90-5. doi: 10.1016/j.tcm.2010.08.001.
 35. Hu X, Rong S, Wang Q, et al. Association between plasma uric acid and insulin resistance in type 2 diabetes: A Mendelian randomization analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108542. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108542. Epub 2020 Nov 21.
 36. Елисеев МС, Барскова ВГ. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2010; 82(5):50-4. [Eliseev MS, Barskova VG. Disorders of carbohydrate metabolism in gout: frequency of detection and clinical features. *Terapevtiches-kii arkhiv*. 2010; 82(5):50-4. (In Russ.)].
 37. Wardhana W, Rudijanto A. Effect of Uric Acid on Blood Glucose Levels. *Acta Med Indones*. 2018 Jul;50(3):253-6.
 38. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Aug;293(2):C584-96. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006. Epub 2007 Apr 11.
 39. Corry DB, Esлами P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):269-75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.
 40. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005 Jan;25(1):39-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.007.
 41. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013 Oct;62(10):3307-15. doi: 10.2337/db12-1814.
 42. Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, et al. Glucose induces beta-cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1683-90. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1683.
 43. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005 Dec;1(2):80-6. doi: 10.1038/ncpneph0019.
 44. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):361-2. doi: 10.2337/dc07-1276. Epub 2007 Oct 31.
 45. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2012 Jul 15;176(2):108-16. doi: 10.1093/aje/kws002. Epub 2012 Jul 2.
 46. Bandaru P, Shankar A. Association between Serum Uric Acid Levels and Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:604715. doi: 10.1155/2011/604715. Epub 2011 Nov 2.
 47. Oda E, Kawai R, Sukumaran V, et al. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men. *Intern Med*. 2009; 48(20):1785-91. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2426. Epub 2009 Oct 15.
 48. Nan H, Dong Y, Gao W, et al. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):68-74. doi: 10.1016/j.diabres.2006.07.022. Epub 2006 Sep 11.
 49. Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, et al. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):3028-36. doi: 10.2337/db14-0742. Epub 2015 Apr 27.
 50. Fang YJ, Chung YL, Lin CL, et al. Association between Gout, Urate-Lowering Therapy, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2020 Jul 28;2020:6358954. doi: 10.1155/2020/6358954. eCollection 2020.
 51. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
 52. Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Apr;59(4):679-82. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z. Epub 2016 Feb 11.
 53. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glu-

cose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002 Sep;110(6): 851-60. doi: 10.1172/JCI15318.

54. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9; 440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11.

55. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ и др. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1

канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22.

[Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, et al. Clinical experience with the interleukin 1 blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):

16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22

56. So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R28. doi: 10.1186/ar2143.

57. Vitale A, Cantarini L, Rigante D, et al. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2015 May; 34(5):981-4. doi: 10.1007/s10067-014-2601-7. Epub 2014 Apr 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.10.2021/17.12.2021/22.12.2021

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.

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

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

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

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

Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2*

Денисенко Н.П.¹, Абдуллаев Ш.П.¹, Акмалова К.А.¹, Созаева Ж.А.¹, Качанова А.А.¹,
Созаева М.С.-Х.², Болиева Л.З.³, Гришина Е.А.¹, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик; ³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 360003, Кабардино-Балкарская республика, Нальчик, ул. Ногмова, 91; ³362019, Россия, Республика Северная Осетия — Алания, Владикавказ, Пушкинская ул., 40

Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может определяться полиморфной природой генов *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2*.

Цель исследования — анализ характера распределения *CYP2C8**3 (rs10509681), *CYP2C8**3 (rs11572080), *PTGS1* (rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) и *PTGS2* (rs20417) среди жителей Северного Кавказа.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 676 добровольцев из русской, балкарской, кабардинской и осетинской этнических групп. Носительство полиморфных маркеров *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2* определялось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Значимых различий между группами по вариантам rs10509681 и rs11572080 гена *CYP2C8* не получено. Во всех группах преобладало носительство комбинации аллелей *CYP2C8* и *CYP2C9*, кодирующих фенотип нормальных метаболизаторов с частотой около 75% и более. Вариант rs10306135 гена *PTGS1* выявлен у 5,9% русских, 1,1% балкарцев, 5,3% кабардинцев и 10,6% осетин; вариант rs12353214 — у 19,1; 9,4; 10,8 и 9,2%, полиморфизм rs20417 гена *PTGS2* — у 0,4; 5; 2,8 и 3,1% соответственно.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы при разработке более рационального подхода к назначению НПВП, учитывающего генетические особенности местного населения в этнических регионах.

Ключевые слова: фармакогенетика; этнические группы; *CYP2C8*; *PTGS1*; *PTGS2*; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Шерзод Пардабоевич Абдуллаев; sherzodx5@gmail.com

Для ссылки: Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Акмалова К.А. и др. Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2*. Современная ревматология. 2022;16(1):60–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-60-67

Structure of the distribution of genetic determinants of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian population: focus on *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2*

Denisenko N.P.¹, Abdullaev Sh.P.¹, Akmalova K.A.¹, Sozaeva Zh.A.¹, Kachanova A.A.¹,
Sozaeva M.S.-Kh.², Bolieva L.Z.³, Grishina E.A.¹, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ²Republican Clinical Hospital, Nalchik;
³North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

¹2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ²91, Nogmova street, Nalchik 360003, Russia;

³40, Pushkinskaya street, Vladikavkaz 362019, Russia

The efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be determined by the polymorphic nature of the *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2* genes.

Objective: to analyze the nature of the distribution of *CYP2C8*3* (rs10509681), *CYP2C8*3* (rs11572080), *PTGS1* (rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) and *PTGS2* (rs20417) among residents of the North Caucasus.

Patients and methods. The study involved 676 volunteers from Russian, Balkar, Kabardian and Ossetian ethnic groups. Carriage of polymorphic markers *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2* was determined using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. There were no significant differences between the groups in the rs10509681 and rs11572080 variants of the *CYP2C8* gene. In all groups, the carriage of a combination of *CYP2C8* and *CYP2C9* alleles, encoding the phenotype of normal metabolizers, prevailed with a frequency of about 75% or more. The rs10306135 variant of the *PTGS1* gene was found in 5.9% of Russians, 1.1% of Balkars, 5.3% of Kabardians, and 10.6% of Ossetians; variant rs12353214 – in 19.1; 9.4; 10.8 and 9.2%, rs20417 polymorphism of the *PTGS2* gene in 0.4; 5; 2.8 and 3.1% respectively.

Conclusion. The data obtained can be used to develop a more rational approach to the prescription of NSAIDs, taking into account the genetic characteristics of the local population in ethnic regions.

Keywords: pharmacogenetics; ethnic groups; *CYP2C8*; *PTGS1*; *PTGS2*; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Sherzod Pardaboevich Abdullaev; sherzodx5@gmail.com

For reference: Denisenko NP, Abdullaev ShP, Akmalova KA, et al. Structure of the distribution of genetic determinants of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian population: focus on *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2*. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):60–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-60-67

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – наиболее распространенная группа лекарственных средств, которые используются для обезбоживания в различных областях клинической медицины и на долю которых приходится 5–10% всех ежегодно выписываемых препаратов [1]. Однако причины возможной неэффективности НПВП и высокой частоты нежелательных реакций при их применении у определенных групп пациентов пока не изучены.

НПВП метаболизируются под действием ферментов семейства CYP450, в основном CYP2C8 и CYP2C9 [2, 3]. Показано, что некоторые варианты генов *CYP2C8* и *CYP2C9* значительно влияют на профиль активности цитохромов и фармакокинетические параметры НПВП [2]. Гены *CYP2C8* и *CYP2C9* высокополиморфны, к настоящему времени описано 18 полиморфизмов и более 70 аллельных вариантов для каждого гена. Аллельные варианты генов влияют на ферментативную активность CYP450, а их сочетание детерминирует четыре различных метаболических фенотипа: ультрабыстрые, экстенсивные (нормальные), промежуточные и медленные метаболизаторы [2, 3]. Фенотипические проявления сочетания генов *CYP2C8* и *CYP2C9* могут входить в число маркеров вариабельности терапевтического эффекта и безопасности НПВП.

Второй составляющей данной вариабельности могут являться генетические варианты ферментов простагландин-эндопероксид-синтетазы 1 и 2 (*PTGS1* и *PTGS2*), определяющие их взаимодействие с НПВП. Полиморфизмы генов *PTGS1* и *PTGS2*, изменяющие их активность, влияют на фармакодинамический эффект НПВП. Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) включают коррекцию режима и дозы НПВП в зависимости от генетических вариантов *CYP2C9*. В качестве потенциальных маркеров в рекомендациях рассматриваются гены *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2*. Вместе с тем подчеркивается необходимость расширения их доказательной базы [4].

С учетом высокой генетической гетерогенности многонационального населения России [5] выявление характера носительства фармакогенетических маркеров в этнических группах остается важной задачей, особенно в условиях перехода к персонализированной медицине.

Изоферменты CYP2C9 значительно влияют на интенсивность биотрансформации многих НПВП. Показано, что

у носителей вариантов *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) замедляется метаболизм НПВП, что ведет к увеличению плазменной концентрации препарата и повышению риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [2, 6]. Распространенность *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в некоторых российских этнических группах была изучена нами ранее [7, 8], но распределение вариантов гена *CYP2C8* не охарактеризовано.

Цель исследования – определение частоты аллельных вариантов генов *CYP2C8*3* (c.1196A>G, rs10509681), *CYP2C8*3* (c.416G>A, rs11572080), *PTGS1* (c.-262A>T, rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) и *PTGS2* (c.-765G>C, rs20417) у представителей русской этнической группы как наиболее многочисленной в России и этнических групп, проживающих на территории Северного Кавказа – балкарцев, кабардинцев и осетин.

Пациенты и методы. Изучаемая популяция. В исследовании приняли участие 676 здоровых добровольцев из четырех этнических групп, проживающих на территории России: по 180 балкарцев, кабардинцев и осетин и 136 русских.

Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации участников и их родителей. Ранее Н. Tang и соавт. [9] отметили высокую корреляцию между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности. Поэтому в настоящее исследование не включали потомков смешанных браков.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

В изучаемых группах оценивали распространенность аллельных вариантов *CYP2C8*3* (c.1196A>G, rs10509681), *CYP2C8*3* (c.416G>A, rs11572080), *PTGS1* (c.-262A>T, rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) и *PTGS2* (c.-765G>C, rs20417), проводили попарное сравнение частот изучаемых аллелей. Также выполнен анализ совместного носительства аллельных вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9*.

Генотипирование. ДНК выделяли из венозной крови (4 мл), собранной в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (Vacuette, Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Для получения ДНК использовали набор реагентов «ДНК-Экс-

Таблица 1. Частота генотипов по изучаемым полиморфизмам в этнических группах и их соответствие распределению Харди–Вайнберга
Table 1. The frequency of genotypes for the studied polymorphisms in ethnic groups and their correspondence to the Hardy–Weinberg distribution

Полиморфизм	Генотип	Балкарцы			р	Кабардинцы			р	Осетины			р	Русские			χ ²	р
		НЧ	ОЧ	%		НЧ	ОЧ	%		НЧ	ОЧ	%		НЧ	ОЧ	%		
CYP2C8*3 (rs10509681)	CC	4	2,8	2,2		0	2,0	0,0		2	1,0	1,1		0	0,6	0,0		
	CT	37	39,4	20,6	0,671	0,7150	38	34,0	21,1	2,498	0,2867	23	25,0	12,8	1,166	0,5581	18	16,8
	TT	139	137,8	77,2		142	144,0	78,9		155	154,0	86,1		118	118,6	86,8	0,689	0,7087
CYP2C8*3 (rs11572080)	CC	139	141,3	77,2		142	144,0	78,9		155	155,8	86,1		117	177,67	86,0	0,764	0,6825
	CT	41	36,3	22,8	3,046	0,2181	38	34,0	21,1	2,498	0,2867	25	23,3	13,9	1,028	0,5981	19	17,67
	TT	0	2,4	0,0		0	2,0	0,0		0	0,9	0		0	0,66	0,0		
PTGS1 (rs10306135)	AA	177	176,02	98,3		162	161,5	90,0		148	144,0	82,3		126	120,47	92,6	73,442	0,0001
	AT	2	3,96	1,1	48,996	0,0001	17	18,0	9,4	0,557	0,7569	26	34,0	4	15,06	2,9	0,0068	4
	TT	1	0,02	0,6		1	0,5	0,6		6	2,0	3,3		6	0,47	4,4		
PTGS1 (rs12353214)	CC	148	147,6	82,2		142	143,1	78,9		148	148,5	82,2		90	88,97	66,2	0,326	0,8495
	CT	30	30,8	16,7	0,122	0,9409	37	34,8	20,6	0,724	0,6964	31	30,0	40	42,06	29,4		
	TT	2	1,6	1,1		1	2,1	0,6		1	1,5	0,6		6	4,97	4,4		
PTGS2 (rs20417)	CC	171	162,4	95,0		175	170,1	97,2		169	169,1	93,9		135	135,0	99,3	0,002	0,9990
	CG	0	17,1	0,0	162,055	0,0001	0	9,7	0,0	125,041	0,0001	11	10,7	1	1,0	0,7		
	GG	9	0,5	5,0		5	0,2	2,8		0	0,2	0,0		0	0,0	0,0		

Примечание. НЧ – наблюдаемая частота; ОЧ – ожидаемая частота.

тран-1» («Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров определяли с помощью наборов реагентов Taq-Man® (Applied Biosystems, США) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка. Проверяли соответствие распределения аллелей закону Харди–Вайнберга (критерий χ^2). Для оценки различий частот аллелей между группами использовали точный тест Фишера. С учетом поправки на множественное сравнение Бонферрони различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$. Обработку результатов проводили с помощью ПО GraphPad. Для анализа сочетаний аллельных вариантов использовали ресурс SNPStats [10].

Результаты. Характер распределения частот генотипов полиморфных маркеров *CYP2C8**3 (rs10509681), *CYP2C8**3 (rs11572080), *PTGS1* (rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) и *PTGS2* (rs20417), определявшихся в этнических группах, в основном соответствовал закону равновесного распределения Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Исключение составляли генотипы *PTGS1* (rs10306135), *PTGS2* (rs20417) у балкарцев, *PTGS2* (rs20417) у кабардинцев и *PTGS1* (rs10306135) у русских (табл. 1). Во всех группах было проведено попарное сравнение частот аллелей по всем изучаемым маркерам (см. табл. 1 и 2).

Вариант rs10509681 гена *CYP2C8* встречался с частотой 6,6; 12,5; 10,6 и 7,5% у русских, балкарцев, кабардинцев и осетин соответственно. При анализе второго полиморфного маркера rs11572080 гена *CYP2C8* получено следующее распределение по группам: 7,0; 11,4; 10,6 и 6,9% соответственно. Значимых различий в распределении обоих вариантов не выявлено.

Наименьшая частота rs10306135 гена *PTGS1* выявлена у балкарцев – 1,1%, у русских она составляла 5,9% ($p = 0,0009$), у кабардинцев – 5,3% ($p = 0,0022$) и у осетин – 10,6% ($p = 0,001$), различия были значимыми по сравнению со всеми группами. Сравнение групп русских, кабардинцев и осетин по этому показателю различий не выявило.

Второй изучаемый вариант rs12353214 гена *PTGS1* наиболее часто встречался у русских (19,1% случаев) и значительно реже – у кавказских этносов: у 9,4% балкарцев ($p = 0,0006$), 10,8% кабардинцев ($p = 0,0041$) и 9,2% осетин ($p = 0,0004$). Кавказские группы по данному аллелю значимо не различались.

Распространенность rs20417 гена *PTGS2* оказалась наиболее низкой у русских – 0,4%, но значимые различия определялись только по сравнению с балкарцами (5,0%; $p = 0,0005$). У кабардинцев частота rs20417 составила 2,8%, у осетин – 3,1%.

Дополнительно был проанализирован характер совместного носительства вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* для кавказских этнических групп. Данные о носительстве аллельных вариантов *CYP2C9**2 (с.430C>T, rs1799853) и *CYP2C9**3 (с.1075A>C, rs1057910) в рассматриваемых этносах были взяты из ранее опубликованных нами работ [7, 8]. Результаты приведены в табл. 3.

Как показал анализ, во всех группах преобладало носительство комбинации вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9*, кодирующих фенотип нормальных (экстенсивных) метаболизаторов с частотой около 75% и более. Остальные чаще всего встречающиеся комбинации аллелей генов *CYP2C8* и *CYP2C9* кодировали фенотип промежуточных метаболизаторов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Парное сравнение носительства аллелей исследуемых полиморфизмов в популяциях балкарцев, кабардинцев, осетин и русских
 Table 2. Pairwise comparison of the carriage of alleles of the studied polymorphisms in the populations of Balkars, Kabardians, Ossetians, and Russians

Полиморфизм	Этническая группа	n/N	Частота минорного аллеля, %	Кабардинцы	Осетины	Русские
<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681)	Балкарцы	45/360	12,5	0,4840	0,0341	0,0156
	Кабардинцы	38/360	10,6	-	0,1931	0,0911
	Осетины	27/360	7,5	-	-	0,7555
	Русские	18/272	6,6	-	-	-
<i>CYP2C8*3</i> (rs11572080)	Балкарцы	41/360	11,4	0,8117	0,0520	0,0744
	Кабардинцы	38/360	10,6	-	0,1129	0,1257
	Осетины	25/360	6,9	-	-	1,0000
	Русские	19/272	7,0	-	-	-
<i>PTGS1</i> (rs10306135)	Балкарцы	4/360	1,1	0,0022	0,0001	0,0009
	Кабардинцы	19/360	5,3	-	0,0124	0,8609
	Осетины	38/360	10,6	-	-	0,0439
	Русские	16/272	5,9	-	-	-
<i>PTGS1</i> (rs12353214)	Балкарцы	34/360	9,4	0,6216	1,0000	0,0006
	Кабардинцы	39/360	10,8	-	0,5348	0,0041
	Осетины	33/360	9,2	-	-	0,0004
	Русские	52/272	19,1	-	-	-
<i>PTGS2</i> (rs20417)	Балкарцы	18/360	5,0	0,1763	0,2551	0,0005
	Кабардинцы	10/360	2,8	-	1,0000	0,0282
	Осетины	11/360	3,1	-	-	0,0161
	Русские	1/272	0,4	-	-	-

Примечание. Статистически значимые различия — $p < 0,01$; n/N — количество минорных аллелей гена / общее количество аллелей.

Обсуждение. Повреждающее действие НПВП является одной из важнейших проблем. Ситуация усугубляется еще и тем, что эти препараты отпускаются без рецепта и большая доля потребителей принимает их без предварительной консультации с врачом. Кроме того, НПВП, аспирин и другие антиагреганты используют пациенты, страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, иммунной систем и др. Широкий спектр показаний к назначению НПВП, необходимость их длительного приема, отсутствие врачебного контроля, обуславливают высокую частоту возникновения гастродуоденальных язв и эрозий, что без надлежащего лечения может осложниться развитием ЖКК [11]. Результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что частота клинических событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при назначении неселективных НПВП варьировалась от 2,7 до 4,5%, а частота осложнений, таких как ЖКК или перфорации, — от 1,0 до 1,5% [12].

Благодаря современным достижениям в области фармакогенетики выявлен ряд генетических маркеров, которые могут быть ответственны за межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности некоторых кардиологических, антипсихотических, противоопухолевых препаратов. В то же время показано, что различия в ответах на препараты могут зависеть не только от индивидуальных реакций организма, но и от популяционных факторов [13]. Так, характер распределения клинически значимых маркеров ответа на фармакотерапию может определять частоту возникновения нежелательных реакций и неэффективности препарата в различных этнических группах. Для России с ее регионами компактного проживания этнических групп этот вопрос представляет большой интерес.

Северный Кавказ является крайне мультиэтническим регионом в составе России. Особенности местного ландшафта формируют структуру различных этносов на его территории. Горная изолированность, этнорелигиозная разобщенность народов Северного Кавказа обусловили

Таблица 3. Частота наиболее частых комбинаций вариантов полиморфных генов, ассоциированных с изменением функциональной активности *CYP2C8* и *CYP2C9*

Table 3. Frequency of the most frequent combinations of polymorphic gene variants associated with changes in the functional activity of *CYP2C8* and *CYP2C9*

№	Вариант комбинации				Вариант фенотипа	Частота варианта комбинации		
	<i>CYP2C8*3</i> (rs1050968)	<i>CYP2C8*3</i> (rs11572080)	<i>CYP2C9*2</i> (rs1799853)	<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)		балкарцы	кабардинцы	осетины
1	T	C	C	A	НМ	0,7497	0,7466	0,7902
2	T	C	C	C	ПМ	0,1086	0,1168	0,1206
3	C	T	T	A	ПМ	0,1039	0,0781	0,0457
4	T	C	T	A	ПМ	0,0098	0,0234	0,0142

Примечание. НМ — нормальные метаболиты; ПМ — промежуточные метаболиты.

высокую степень их генетической гетерогенности. Данный феномен служит отличным объектом для изучения влияния носительства тех или иных клинически значимых маркеров на различия в исходах терапии на популяционном уровне.

В нашем исследовании для демонстрации межэтнических различий был проведен анализ встречаемости потенциальных детерминант эффективности и безопасности НПВП у коренных народов Северного Кавказа — балкарцев, кабардинцев и осетин. Понимание подобных различий закладывает основы для разработки территориальных программ и алгоритмов персонализации терапии, учитывающих генетические особенности местного населения, что важно также с экономической точки зрения.

Для группы НПВП был выявлен ряд клинически значимых биомаркеров. Так, E. Garcia-Martin и соавт. [14] при изучении особенностей фармакокинетики ибупрофена у 130 добровольцев в зависимости от носительства вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* установили, что комбинация вариантов *CYP2C8*1/*3* и *CYP2C9*1/*2* ассоциируется со статистически значимым снижением клиренса ибупрофена ($p < 0,001$). У гомозиготных или двойных гетерозиготных носителей аллельных вариантов *CYP2C8*3* и *CYP2C9*3* снижение клиренса оказалось еще более выраженным, чем в случаях отсутствия носительства минорных аллелей. Гетерозиготное и гомозиготное носительство аллеля *CYP2C8*3* детерминирует снижение метаболического клиренса ибупрофена приблизительно на 62 и 10% соответственно по сравнению с таковым у носителей гомозиготных генотипов *CYP2C8*1* и *CYP2C9*1* [15]. В работе C.R. Lee и соавт. [16] в группе из 15 добровольцев было показано, что у гетерозигот по *CYP2C9*1/*3* значения $AUC_{0-\infty}$ флурбипрофена были выше, а все показатели клиренса — ниже, чем у гомозигот по *CYP2C9*1/*1*. При этом существенных различий в исследуемых параметрах у добровольцев с *CYP2C9*1/*1* и *CYP2C9*1/*2* не выявлено. Схожим было и влияние носительства полиморфного маркера *CYP2C9*3* на показатели AUC и клиренса при изучении лорноксикама [17]. Установлено также, что у медленных метаболизаторов по *CYP2C9*3* увеличивается экспозиция и снижается клиренс при использовании стандартных доз пироксикама [18, 19]. Для диклофенака значимых изменений параметров фармакокинетики в зависимости от генотипа по *CYP2C9* не обнаружено. Аллельный вариант *CYP2C9*2* не снижал клиренс диклофенака [20–22], а влияние варианта *CYP2C9*3* оказалось очень ограниченным: у его гетерозиготных и гомозиготных носителей средний клиренс составил 95 и 85% соответственно [23]. Данных о влиянии вариантов гена *CYP2C8* нет.

Т.Е. Морозова и соавт. [24] показали, что носительство минорного аллеля полиморфизма *CYP2C9*3* ассоциируется со снижением интенсивности боли при использовании кетопрофена у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Результаты другого российского исследования не подтверждают выводы о влиянии *CYP2C9*3* на эффективность послеоперационного обезбоживания трамаолом и кеторолаком у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию [25]. В то же время авторы заключают, что эффективность обезбоживания данными препаратами ассоциируется с *CYP2C9*2*: боль была статистически значимо менее выраженной у носите-

лей минорного аллеля *CYP2C9*2*. При этом оба аллельных варианта *CYP2C9* рассматривались в качестве возможных предикторов ЖКК на фоне применения кеторолака [25]. Противоречивые данные о влиянии носительства аллелей *CYP2C8*3* и *CYP2C9*3* на эффективность анальгетической терапии НПВП были получены на примере пироксикама. У 102 добровольцев, гетерозиготных по *CYP2C8*3* и *CYP2C9*3*, пироксикам являлся эффективным средством купирования боли после операции на молярах, независимо от вариантов сочетания полиморфных генов *CYP* [26]. Однако в этой работе не проводилась оценка риска неблагоприятных реакций на пироксикам в группах в зависимости от генотипа. Кроме того, назначалась низкая доза препарата на короткий период — по 20 мг 1 раз в день в течение 4 дней.

Важность изучения фармакогенетики НПВП обусловлена также их нежелательными реакциями. Хотя данный вопрос недостаточно изучен, представляется, что аллели *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, детерминирующие пониженную функциональную активность ферментов, ассоциированы с повышенным риском острых ЖКК у пациентов, получающих НПВП. Варианты гена *CYP2C8*, в частности *CYP2C8*3*, также могут способствовать увеличению подобного риска [2, 18, 27]. По данным С. Martinez и соавт. [28], носительство *CYP2C9*2* и **3* связано с повышением в 2,5 раза риска ЖКК после приема таких НПВП, как целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, индометацин, лорноксикам, пироксикам или напроксен: для носителей *CYP2C9*2* относительный риск (ОР) ЖКК составлял 1,91 ($p = 0,009$), для носителей *CYP2C9*2/*3* — 2,67, а для носителей *CYP2C9*2/*2* — 4,16 ($p = 0,078$). В другом исследовании частота аллелей *CYP2C8*3* и *CYP2C9*2* в группе пациентов, у которых на фоне приема НПВП наблюдалось развитие ЖКК, была выше по сравнению с группой пациентов без подобных нарушений: для *CYP2C8*3* отношение шансов (ОШ) составило 2,4 ($p < 0,002$), для *CYP2C9*2* — 2,7 ($p < 0,013$) [29]. А. Pilotto и соавт. [27] обнаружили, что у пациентов с эндоскопически подтвержденными ЖКК, вызванными НПВП, выявлялась более высокая частота генотипов *CYP2C9*1/*3* и **1/*2*, чем в контрольной группе. В этой работе наличие аллеля *CYP2C9*3* соотносилось со значительно более высоким риском кровотечений (скорректированный ОР 7,3). В метаанализе J.A. Agundez и соавт. [2] *CYP2C9*2* являлся фактором риска ЖКК при приеме любых НПВП (ОШ 1,58) и при приеме НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9* (ОШ 1,96). Роль *CYP2C9*3* представляется менее значительной при использовании любых НПВП (ОШ 1,6) и НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9* (ОШ 1,74). Объединенное ОШ для носителей как *CYP2C9*2*, так и *CYP2C9*3* возрастает: 1,78 — при приеме любых НПВП и 2,33 — при приеме НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9*. Для *CYP2C8*3* ОШ развития ЖКК составляло 1,91 у пациентов, получающих любые НПВП, и 3,40 при приеме НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9*. Авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших ассоциативных исследований, особенно *CYP2C8*3*. Таким образом, обобщенные результаты показывают, что все три полиморфизма (*CYP2C8*3*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) связаны с замедлением метаболизма НПВП, пролонгированием периода их полураспада и могут рассматриваться в качестве детерминант риска ЖКК [2].

В настоящем исследовании региональных особенностей распределения маркеров *CYP2C8*3* не выявлено. Частота носительства аллельного варианта rs10509681 гена *CYP2C8* составляла от 6,6% у русских до 12,5% у балкарцев, но с учетом поправки на множественное сравнение различия не достигали статистической значимости. Частота второго маркера rs11572080 гена *CYP2C8* варьировалась от 6,9% у осетин до 11,4% у балкарцев и также не имела статически значимых различий. Анализ совместного носительства аллельных вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* показывает, что в кавказских этнических группах преобладают фенотипы нормальных метаболизаторов, характеризующихся обычной усредненной скоростью метаболизма препаратов. Стоит отметить, что встречаемость обоих вариантов внутри одной этнической группы была сравнима: соответственно 12,5 и 11,4% у балкарцев, 10,6 и 10,6% у кабардинцев, 7,5 и 6,9% у осетин и 6,6 и 7,0% у русских. Это еще раз наглядно показывает существенное влияние этнической принадлежности, если принимать во внимание общее распределение гена в популяции по стране в целом.

НПВП подавляют активность циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, ингибируя метаболизм арахидоновой кислоты до простагландинов. Активность и аффинность ЦОГ1 и ЦОГ2 определяется экспрессией генов *PTGS1* и *PTGS2*, генетические перестройки в которых могут вызывать изменение анальгезирующего эффекта тех или иных НПВП. Так, в когортном исследовании C.G. St Germaine и соавт. [30] для двух полиморфизмов гена *PTGS1* — rs10306135 и rs12353214 — была показана ассоциация с риском кардиотоксичности (развития острого коронарного синдрома) преимущественно на фоне приема НПВП: ОШ — 6,94 ($p=0,016$) и 7,11 ($p=0,033$) соответственно. В другой работе оценивалась ассоциация между носительством гаплотипов *A-842G/C50T* (rs10306114/rs3842787) гена *PTGS1* и возникновением язвенных ЖКК, но статистически значимой связи между ними не выявлено [31]. Сочетание гаплотипа *A-842G/C50T* также не было связано с развитием резистентности к аспирину [32]. А.А. Корнилова и соавт. [33] в наблюдательном РКИ оценивали резистентность к аспирину у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в зависимости от носительства вариантов *A-842G* (rs10306114), *C50T* (rs3842787) и *A1676G* (rs1330344) гена *PTGS1*. Было выявлено, что носительство *A-842G* чаще ассоциировалось с нечувствительностью к аспирину. Как видно, вопрос о связи вариантов гена *PTGS1* с резистентностью к НПВП и гастротоксичностью остается открытым.

Полученные нами данные показывают, что варианты rs10306135 и rs12353214 гена *PTGS1* распределены крайне неравномерно даже в одной этнической группе. Частота носительства rs10306135 колеблется от 1,1% у балкарцев до 10,6% у осетин. Второй маркер (rs12353214) распределен более равномерно среди кавказских народов, у которых он встречается примерно в 10% случаев, тогда как у русских — в 19%.

Класс селективных НПВП отличается избирательным ингибированием преимущественно ЦОГ2. Вариант полиморфизма -765G>C (rs20417) гена *PTGS2* определяет снижение экспрессии ЦОГ2 и уменьшение ее аффинности к

селективным ЦОГ2-ингибиторам. В одном из исследований оценивалась анальгезирующая способность рофекоксиба и ибупрофена после малой операции по удалению зуба в зависимости от носительства полиморфизма -765G>C (rs20417). У гомозигот дикого типа GG прием рофекоксиба приводил к более заметному снижению интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале ($7,2 \pm 2,5$ мм; $p=0,008$), чем использование ибупрофена ($31,3 \pm 6,7$ мм). Противоположная картина наблюдалась у носителей генотипов GC и CC: анальгезирующее действие было более выраженным в группе ибупрофена ($7 \pm 1,9$ мм; $p=0,002$), чем в группе рофекоксиба ($37 \pm 6,8$ мм) [34]. Вариативность экспрессии *PTGS2*, кодируемая данным полиморфизмом, может приводить к меньшей силе эффекта селективных ингибиторов ЦОГ2 и НПВП в целом.

Частота носительства аллельного варианта rs20417, ассоциированного со снижением экспрессии *PTGS2*, по данным проекта «1000 геномов», составляет в среднем 15,11% у представителей европейского континента. Мы видим, что в России этот уровень значительно ниже: от 0,4% у русских до 5,0% у балкарцев. Однако на данном этапе нельзя предполагать возможное отличие одних этнических групп от других на основании клинического эффекта при наличии rs20417 гена *PTGS2*. В то же время не следует пренебрегать этническим фактором.

Заключение. Таким образом, согласно нашим данным, распределение аллельных вариантов *CYP2C8*3* (rs10509681 и rs11572080) среди балкарцев и кабардинцев в целом соответствует их частоте у европейцев (около 11,5%) и в меньшей степени — у осетин и русских (около 7%), что характерно для азиатских и африканских народов [35]. Общий паттерн по обоим однонуклеотидным полиморфизмам сохраняется. Другую картину можно наблюдать в распределении вариантов генов *PTGS1* и *PTGS2*: в европейских популяциях частота носительства вариантов rs10306135, rs12353214 и rs20417 составляет 14,86; 10,54 и 15,75% соответственно [35]. Вместе с тем российские группы отличаются значимый разброс частот без общего тренда. Настоящее исследование показало, что среди трех проанализированных этнических групп Северного Кавказа в 75% случаев выявлялось носительство комбинации генов *CYP2C9* и *CYP2C8*, указывающее на нормальную активность ферментов. Остальные варианты комбинаций аллелей встречаются в 1–12% случаев и кодируют ферменты с промежуточной метаболизующей активностью.

Полученные данные могут быть использованы при разработке более рационального подхода к назначению НПВП (субстратов *CYP2C8* и мишеней *PGTS1* и *PGTS2*), учитывающего генетические особенности этнических групп, а также служить стимулом для дальнейшего изучения взаимосвязи вариативности ответа на лекарства с распределением фармакогенетических маркеров. Эти данные будут полезны при разработке и внедрении терапевтических рекомендаций, фармакогенетических формуляров, адаптации и экстраполяции результатов РКИ, проведенных на больших, отличных от местных, популяциях.

1. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018 Feb 1;9(1):143-50. doi: 10.14336/AD.2017.0306. eCollection 2018 Feb.
2. Agundez JA, Garcia-Martin E, Martinez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009 Jun;5(6):607-20. doi: 10.1517/17425250902970998.
3. Wang B, Wang J, Huang SQ, et al. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Curr Drug Metab.* 2009 Sep;10(7):781-834. doi: 10.2174/138920009789895480.
4. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830. Epub 2020 Apr 28.
5. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics.* 2019 Jul;20(11):847-65. doi: 10.2217/pgs-2019-0013. Epub 2019 Aug 1.
6. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology.* 2010 Dec 5;278(2):165-88. doi: 10.1016/j.tox.2009.08.013. Epub 2009 Aug 26.
7. Abdullaev SP, Mirzaev KB, Burashnikova IS, et al. Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars. *Mol Biol Rep.* 2020 May;47(5):3377-87. doi: 10.1007/s11033-020-05416-4. Epub 2020 Apr 17.
8. Mirzaev K, Abdullaev S, Akmalova K, et al. Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers. *Pharmacogenomics.* 2020 Jul;21(10):677-94. doi: 10.2217/pgs-2020-0005. Epub 2020 Jun 16.
9. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet.* 2005 Feb;76(2):268-75. doi: 10.1086/427888. Epub 2004 Dec 29.
10. Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006 Aug 1;22(15):1928-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268. Epub 2006 May 23.
11. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Маев ИВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24(5):89-94.
12. [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Mayev IV, et al. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2014;24(5):89-94. (In Russ.)].
13. Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver.* 2020 Nov 15;14(6):707-26. doi: 10.5009/gnl20246.
14. Shah RR, Gaedigk A. Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? *Ther Adv Drug Saf.* 2018 Jan;9(1):45-62. doi: 10.1177/2042098617743393. Epub 2017 Dec 1.
15. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B, et al. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Aug;76(2):119-27. doi: 10.1016/j.clpt.2004.04.006.
16. Arnaldo P, Thompson RE, Lopes MQ, Suffys PN, Santos AR. Frequencies of Cytochrome P450 2B6 and 2C8 Allelic Variants in the Mozambican Population. *Malays J Med Sci.* 2013 Jul;20(4):13-23.
17. Lee CR, Pieper JA, Frye RF, et al. Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Apr; 58(12):791-4. doi: 10.1007/s00228-003-0574-6. Epub 2003 Feb 26.
18. Liu YL, Zhang W, Tan ZR, et al. Effect of the CYP2C9*3 allele on lornoxicam metabolism. *Clin Chim Acta.* 2006 Feb;364(1-2):287-91. doi: 10.1016/j.cca.2005.07.013. Epub 2005 Sep 22.
19. Perini JA, Vianna-Jorge R, Brogliato AR, Suarez-Kurtz G. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;78(4):362-9. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.014.
20. Perini JA, Suarez-Kurtz G. Impact of CYP2C9*3/*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Nov;80(5):549-51. doi: 10.1016/j.clpt.2006.08.003.
21. Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K, et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(3):283-92. doi: 10.2165/00003088-200342030-00003.
22. Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, et al. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):51-61. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01712.x.
23. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Dec;57(10):729-35. doi: 10.1007/s00228-001-0376-7.
24. Kirchheiner J, Brockmuller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan; 77(1):1-16. doi: 10.1016/j.clpt.2004.08.009.
25. Морозова ТЕ, Шацкий ДА, Ших ЕВ, и др. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2021;(2):22-3.
26. [Morozova TE, Shatsky DA, Shikh EV, et al. Effect of genetic polymorphisms of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 on the efficacy and safety of ketoprofen in patients in the postoperative period after cardiac surgery. *Farmakogenetika i farmakogenomika.* 2021;(2):22-3. (In Russ.)].
27. Muradian AA, Sychev DA, Blagovestnov DA, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther.* 2021 Jul 12. doi: 10.1515/dmdi-2021-0112. Online ahead of print.
28. Calvo AM, Zupelari-Goncalves P, Dionisio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017 Jul 6;10:1581-9. doi: 10.2147/JPR.S138147. eCollection 2017.
29. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 2007 Aug;133(2):465-71. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.025. Epub 2007 May 21.
30. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol.* 2004 Jan;141(2):205-8. doi: 10.1038/sj.bjp.0705623. Epub 2004 Jan 5.
31. Blanco G, Martinez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008 Jan;18(1):37-43. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f305a9.
32. St Germaine CG, Bogaty P, Boyer L, Hanley J, et al. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol.* 2010 Jun

- 15;105(12):1740-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.352.
31. Van Oijen MG, Laheij RJ, Koetsier M, et al. Effect of a specific cyclooxygenase-gene polymorphism (A-842G/C50T) on the occurrence of peptic ulcer hemorrhage. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2348-52. doi: 10.1007/s10620-006-9475-8. Epub 2006 Nov 1.
32. Pettinella C, Romano M, Stuppia L, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype C50T/A-842G does not affect platelet response to aspirin. *Thromb Haemost*. 2009 Apr;101(4):687-90.
33. Корнилова АА, Танашян ММ, Раскуражев АА, и др. Генетические аспекты аспиринорезистентности у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(3)23-9. [Kornilova AA, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Genetic aspects of aspirin resistance in patients with cerebrovascular disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(3)23-9. (In Russ.)].
34. Lee YS, Kim H, Wu TX, et al. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 May;79(5):407-18. doi: 10.1016/j.clpt.2006.01.013.
35. 1000 Genomes Project Consortium. Published 2021. <https://www.internationalgenome.org/>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.11.2021/12.01.2022/15.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента Российской Федерации для научных школ № НШ-2698.2020.7.

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

The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for scientific schools № НШ-2698.2020.7.

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.

Денисенко Н.П. <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Абдуллаев Ш.П. <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

Акмалова К.А. <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Созаева Ж.А. <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Качанова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

Созаева М. С.-Х. <https://orcid.org/0000-0002-5616-8836>

Болиева Л.З. <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>

Гришина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

Сычев Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Ассоциация полиморфизма rs7574865 G/T гена STAT4 с ювенильным началом системной красной волчанки

Крылов М.Ю.¹, Каледа М.И.¹, Гусева И.А.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

Системная красная волчанка (СКВ) с ювенильным началом (юСКВ) — комплексное аутоиммунное заболевание с вовлечением многих органов и систем. Однонуклеотидный полиморфизм rs7574865 гена STAT4 (сигнального переключателя и активатора транскрипции 4) связан с риском развития нескольких аутоиммунных заболеваний, включая СКВ у взрослых.

Цель исследования — проверка гипотезы о связи полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с предрасположенностью к юСКВ.

Пациенты и методы. В настоящем исследовании случай-контроль полиморфизм rs7574865 был изучен у 50 детей с юСКВ и 103 здоровых волонтеров контрольной группы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Распределение частот генотипов среди пациентов имело статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p=0,005$). Частоты генотипов GG, GT, TT, GT + TT у пациентов с юСКВ и в контрольной группе составили 36,0 и 63,1% ($p=0,003$); 54,0 и 33,0% ($p=0,021$); 10,0 и 3,9% ($p=0,153$); 64,0 и 36,9% соответственно ($p=0,003$). Частота мутантного аллеля T изученного полиморфизма была выше у пациентов с юСКВ по сравнению с контролем (соответственно 37 и 20,4%; $p=0,002$). Исследована ассоциация аллеля T с клиническими, лабораторными и иммунологическими фенотипами юСКВ.

Заключение. Полученные данные указывают на значение полиморфизма rs7574865 гена STAT4 как важного фактора риска предрасположенности к юСКВ. Анализ распределения частот аллелей между альтернативными группами пациентов с разными фенотипическими проявлениями юСКВ (их наличием или отсутствием) показал связь данного полиморфизма с артритом.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; ген STAT4; полиморфизм rs7574865; фенотипы системной красной волчанки; артрит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Каледа МИ, Гусева ИА и др. Ассоциация полиморфизма rs7574865 G/T гена STAT4 с ювенильным началом системной красной волчанки. Современная ревматология. 2022;16(1):68–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-68-72

Association of rs7574865 G/T polymorphism of STAT4 gene with juvenile onset of systemic lupus erythematosus

Krylov M. Yu.¹, Kaleda M. I.¹, Guseva I. A.¹, Konovalova N. V.², Varlamov D. A.²

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

²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) with juvenile onset (jSLE) is a complex autoimmune disease involving many organs and systems. The single nucleotide polymorphism rs7574865 of the STAT4 (signal switch and transcription activator 4) gene is associated with the risk of developing several autoimmune diseases, including SLE in adults.

Objective: to verify the hypothesis of the association of the rs7574865 polymorphism of the STAT4 gene with a predisposition to jSLE.

Patients and methods. In the present case-control study, the rs7574865 polymorphism was studied in 50 children with jSLE and 103 healthy control volunteers using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The distribution of genotype frequencies among patients had statistically significant differences compared to controls ($p=0.005$). The frequencies of GG, GT, TT, GT + TT genotypes in patients with jSLE and in the control group were 36.0 and 63.1% ($p=0.003$); 54.0 and 33.0% ($p=0.021$); 10.0 and 3.9% ($p=0.153$); 64.0 and 36.9% respectively ($p=0.003$). The frequency of the mutant T allele of the studied polymorphism was higher in patients with jSLE compared with controls (37 and 20.4%, respectively; $p=0.002$). The association of the T allele with clinical, laboratory, and immunological phenotypes of jSLE was studied.

Conclusion. The obtained data indicate the significance of the rs7574865 polymorphism of the STAT4 gene as an important risk factor for susceptibility to jSLE. An analysis of the distribution of allele frequencies between alternative groups of patients with different phenotypic manifestations of jSLE (their presence or absence) showed an association of this polymorphism with arthritis.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset; STAT4 gene; polymorphism rs7574865; phenotypes of systemic lupus erythematosus; arthritis.

Contact: Mikhail Yurievich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Kaleda MI, Guseva IA, et al. Association of rs7574865 G/T polymorphism of STAT4 gene with juvenile onset of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):68–72.
DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-68-72

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое воспалительное и сложное системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и разнообразием клинических проявлений [1, 2]. Примерно у 10–20% больных СКВ первые симптомы заболевания развиваются до наступления совершеннолетия [3]. По данным L. T. Hiraki и соавт. [4], распространенность СКВ в детском возрасте (СКВ с ювенильным началом, юСКВ) составляет в среднем 9,73 случая на 100 тыс. детского населения. В исследовании N. A. Sinicato и соавт. [5] этот показатель варьируется от 4 до 250 случаев на 100 тыс.; авторы указывают, что при юСКВ чаще выявляются семейная агрегация и высокая частота рецидивов. Согласно современным представлениям, СКВ — полигенная генетическая модель, которая может включать до 100 генов, и каждый ген вносит только умеренный вклад в общую генетическую составляющую [6].

Ранее проведенные исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL6*, *IL1a*, *IL1b*, *IL1R* и *IL1Ra* показали положительную ассоциацию между промоторной последовательностью гена *IL1b* в положении -511 и генотипом ТТ, который был признан фактором риска для юСКВ. Ни один из других полиморфизмов не был значимо ассоциирован с предрасположенностью к юСКВ [7]. В исследовании A. Rezae и соавт. [8] была изучена связь полиморфизмов двух противовоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β) с юСКВ. Авторами была выявлена значимая ассоциация только с полиморфизмом гена *IL10*.

Полный дефицит С4-компонента комплемента является сильным генетическим фактором риска развития СКВ [9]. В исследовании K. M. Pereira и соавт. [10] были идентифицированы и изучены два полиморфизма генов *C4A* и *C4B*, кодирующих ген С4-компонента комплемента. Авторы установили, что низкое содержание общего С4-компонента комплемента и копий продуктов генов *C4A* и *C4B* были ассоциированы с сильным риском предрасположенности у пациентов с юСКВ в отличие от взрослых больных.

Полногеномные исследования (GWAS) и метаанализ показали, что мутантный аллель rs7574865T гена *STAT4* предрасполагает к восприимчивости к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА), СКВ, ревматоидному артриту (РА), сахарному диабету 1-го типа, системному склерозу, первичному антифосфолипидному синдрому, воспалительным заболеваниям кишечника (язвенному колиту) и первичному синдрому Шёгрена [11–13]. Наши последние исследования также подтвердили участие мутантного аллеля rs7574865T гена *STAT4* в формировании предрасположенности к ЮИА, РА и анкилозирующему спондилиту [14–16].

Ген *STAT4* расположен на хромосоме человека 2q32.3 и включает 24 экзона, охватывающих область в 120 килобаз. Ген кодирует фактор транскрипции, который может быть активирован *IL12* и *IL23* и играет центральную роль в передаче сигналов посредством рецептора интерферона (ИФН)

типа I [17]. *STAT4* был идентифицирован как ген предрасположенности к СКВ в белой европеоидной и азиатской популяциях [18, 19]. K. Bolin и соавт. [20] при анализе когорты люпус-нефрит/контроль выявили значимую ассоциацию между четырьмя полиморфизмами гена *STAT4*: rs11889341, rs7574865, rs7568275 и rs7582694 и развитием люпус-нефрита. Показано, что полиморфизм rs7574865 G/T гена *STAT4* был связан с ЮИА в белой популяции [21]. Изучение другого полиморфизма гена *STAT4* — rs7601754 T/C — показало, что аллель Т дикого типа может быть аллелем риска предрасположенности к СКВ, а минорный мутантный аллель С является протективным аллелем для СКВ [22]. Исследование полиморфизмов rs7574865 и rs7601754 гена *STAT4* у иранских пациентов с СКВ установило значимую связь между болезнью и полиморфизмом rs7574865 [23]. Некоторые проявления СКВ, такие как антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК), наличие других аутоантител и нарушение функции почек, были связаны с полиморфизмами гена *STAT4* [19].

Имеется ограниченное число исследований полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* при юСКВ, при этом в России такие работы не проводились.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к юСКВ, а также возможной связи этого полиморфизма с клиническими и серологическими проявлениями юСКВ.

Пациенты и методы. Группы обследованных. В исследование включено 50 пациентов с юСКВ и 103 здоровых неродственных волонтера (студенты колледжа, контрольная группа). В группе пациентов с юСКВ было 38 девочек и 12 мальчиков в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — $12,0 \pm 3,4$ года) со средней длительностью заболевания $4,1 \pm 2,4$ года. Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (НИИР им. В. А. Насоновой) в 2017–2020 гг. В качестве контроля для генотипирования полиморфизма *STAT4* rs7574865 G/T были исследованы 103 образца ДНК здоровых волонтеров, не имеющих аутоиммунных заболеваний. Диагноз юСКВ соответствовал критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [24]. Письменное информированное согласие было получено от всех родителей пациентов.

Генетический анализ в режиме реального времени. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «Проба-ГС-генетика» («ДНК-Технология», Россия). Генотипирование полиморфизма rs7574865G/T гена *STAT4* было проведено с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченые праймеры и зонды были разработаны и синтезированы в компании «Синтол» (Россия). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя. Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия).

Статистические методы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Sta-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с юСКВ (n=50)
Table 1. Characteristics of patients with jSLE (n=50)

Показатель	Значение
Возраст дебюта, годы, М±σ	12,0±3,4
Продолжительность заболевания на момент обследования, годы, М±σ	4,1±2,4
Женский пол, n (%)	38 (76,0)
Артрит, n (%)	37 (74,0)
Алопеция, n (%)	23 (46,0)
Поражение почек, n (%)	21 (42,0)
Лейкопения, n (%)	33 (66,0)
Гипокомплементемия, n (%)	29 (58,0)
Позитивность по анти-дсДНК, n (%)	42 (84,0)

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* у пациентов с юСКВ и в контрольной группе, n (%)
Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene in patients with jSLE and in the control group, n (%)

Аллель/генотип	Больные юСКВ (n=50)	Контрольная группа (n=103)	ОШ (95% ДИ)	p
STAT4:				
G	63 (63,0)	64 (79,6)	1,0*	
T	37 (37,0)	42 (20,4)	2,29 (1,31–4,02)	0,002
GG	18 (36,0)	65 (63,1)	1,0*	
GT	27 (54,0)	34 (33,0)	2,38 (1,13–5,04)	0,021
TT	5 (10,0)	4 (3,9)	2,75 (0,56–14,44)	0,153
GT + TT	2 (64,0)	38 (36,9)	3,04 (1,43–6,55)	0,003

Примечание. Значимые различия между сравниваемыми показателями выделены жирным шрифтом. * – референсное значение.

tistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальных распределениях количественных показателей применяли t-тест Стьюдента, результаты представлены в виде средних и стандартных отклонений (М±σ) или медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При малых значениях вариабельностей использовали двусторонний критерий Фишера. Анализ корреляций между клиническими характеристиками и полиморфизмом гена *STAT4* был проведен с помощью непараметрического метода Спирмена. Различия в распределении частот генотипов между группой больных и контрольной группой оценивали с помощью таблицы сопряженности 2×2 с использованием критерия χ². Для оценки меры риска развития юСКВ вычисляли отношение шансов (ОШ) с подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Статистически значимым считали значение p<0,05.

Результаты. Частоты аллелей и генотипов. В табл. 1 приведены демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с юСКВ. Соотношение девочек и мальчиков в группе пациентов составило 3:1; представлены изменения, встречавшиеся с частотой более 40%.

Распределение генотипов rs7574865 в контрольной группе не имело существенных отклонений от равновесия закона Харди–Вайнберга. Анализ распределения частот генотипов и аллелей (табл. 2) показал статистически значимые различия между группами пациентов с юСКВ и контроля (p=0,005).

Частота генотипа GG в контрольной группе была принята за референсный показатель. Частота гетерозиготного генотипа GT, объединенных генотипов GT + TT и мутантного аллеля T у больных юСКВ была выше, чем в контроле: 54,0 и 33,0% (p=0,021); 64,0 и 36,9% (p=0,003); 37 и 20,4% (p=0,002) соответственно. Частота мутантного генотипа TT также была выше у пациентов с юСКВ по сравнению с контролем, однако эти различия не достигали статистической значимости. Носители мутантного аллеля T имели почти в 2,3 раза более высокий риск развития СКВ.

При анализе распределения частот аллелей между группами пациентов с разными фенотипическими проявлениями юСКВ была выявлена связь изученного полиморфизма с предрасположенностью к артриту (табл. 3).

В группах пациентов с/без артрита частота генотипа GT и TT существенно не различалась. В то же время у детей с артритом по сравнению с пациентами без артрита отмечались значимое снижение частоты генотипа GG (соответственно 24,3 и 69,2%; p=0,006) и накопление носителей генотипа GT + TT (p=0,006). Сходные данные были продемонстрированы при анализе частот аллелей rs7574865 полиморфизма гена *STAT4*. У пациентов с артритом аллель T встречался

значимо чаще, чем в альтернативной группе (p=0,015). У носителей хотя бы одного аллеля T риск предрасположенности к артриту был в 7 раз выше, чем у носителей генотипа GG

Не выявлено связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с демографическими показателями и другими клиническими проявлениями юСКВ (возрастом дебюта, гендерной принадлежностью, алопецией, почечной патологией, лейкопенией, гипокомплементемией и наличием антител к дсДНК).

Обсуждение. В настоящем пилотном исследовании впервые в российской детской популяции установлена сильная ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к юСКВ и ассоциированному с заболеванием артритом. Ген *STAT4* кодирует фактор транскрипции, который способствует дифференцировке хелперных клеток Th1 и активности генов в этих клетках, вырабатывающих специфические цитокины [25]. Функционируя как транскрипционный фактор, *STAT4* участвует в ответах на IL12 в лимфоцитах и облегчает мРНК транскрипцию генов *IL23*, *IFN* и *IL17* в иммунных клетках в норме и при аномальных иммунных реакциях [26, 27]. СКВ представляет собой многофакторное аутоиммунное заболевание со сложной генетической наследственностью [28].

В нескольких работах выявлено существование генетической гетерогенности при СКВ в разных этнических группах [14–16]. Показано, что некоторые гены,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Распределение частот аллеля Т полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* у больных юСКВ с артритом и без него, n (%)
 Table 3. Frequency distribution of the T allele of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene in patients with jSLE with and without arthritis, n (%)

Клинический фенотип	GG	GT	Генотип TT	GT + TT	Аллель G	Т
Артрит:						
наличие (n=37)	9 (24,3)	23 (62,2)	5 (13,5)	28 (75,7)*	41 (55,4)	33 (44,6)**
отсутствие (n=13)	9 (69,2)	4 (30,8)	0 (0,0)	4 (24,3)	22 (74,0)	4 (26,0)

Примечание. Жирным шрифтом выделены сравниваемые показатели. * – ОШ – 7,00 (95% ДИ 1,45–37,43), p=0,006; ** – ОШ – 4,43 (95% ДИ 1,30–19,16), p=0,015.

ассоциированные с СКВ у европеоидов, также являются факторами риска у азиатов: гены HLA класса II, *STAT4*, *BANK1*, *BLK*, *IRF5*, *TNFSF4*, *ITGAM* и т. д. Наши данные отличаются от результатов небольшого числа исследований, в которых изучалась связь полиморфизмов гена *STAT4* с предрасположенностью к СКВ у детей. Так, в иранской когорте детей не установлено ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с риском развития СКВ у подростков и тяжелыми клиническими и лабораторными проявлениями, несмотря на связь данного полиморфизма с риском развития СКВ у взрослых иранцев. Авторы выдвигают гипотезу о различиях генетического фона при юСКВ и СКВ у взрослых в одной и той же популяции [29]. При изучении связи другого полиморфизма гена *STAT4* rs7582694, – наиболее часто исследуемого при СКВ, египетские ученые нашли ассоциацию гомозиготных генотипов с тяжестью заболевания у больных юСКВ [30]. Полиморфизм rs7582694 C/G гена *STAT4* был исследован в когорте польских пациентов (n=253) с СКВ. Была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа CC с повышением риска развития СКВ в 1,58 раза [31]. Генотипы CC и CG были связаны с почечной патологией (ОШ 2,26), вовлечением центральной нервной системы (ОШ 2,88), наличием антител к snRNP и Scl70, позитивностью по антинуклеарным антителам, анти-дсДНК и снижением уровня С3- и С4-компонента комплемента.

Для валидации полученных данных необходимы дальнейшие исследования взрослых пациентов с ранним началом СКВ, разной тяжестью заболевания и клиническими характеристиками, специфичными для СКВ.

Закключение. Настоящее пилотное исследование подтвердило высокий риск предрасположенности к юСКВ, ассоциированный с носительством аллеля Т rs7574865 полиморфизма гена *STAT4* в русской детской популяции. Впервые установлено, что у пациентов с юСКВ полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* соотносится также с риском развития артрита.

Настоящая работа имела ограничения, связанные с небольшим числом пациентов, что снижает мощность статистического анализа, поэтому необходимы дальнейшие репликационные исследования с большим размером выборок из других популяций, а также изучение других потенциальных полиморфизмов, которые будут полезны для интерпретации результатов исследований и формулирования обоснованного заключения о роли *STAT4* в этиопатогенезе юСКВ.

Благодарности

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28; 358(9): 929-39. doi: 10.1056/NEJMr071297.
- Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 342-91.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus – are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb; 36(1): 53-80. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.012
- Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8): 669-76. doi: 10.1002/art.34472
- Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, et al. Familial aggregation of autoimmune diseases in childhood and adulthood systemic lupus erythematosus. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. *Abstract Number*: 1392.
- Yuan YJ, Luo XB, Shen N. Current advances in lupus genetic and genomic studies in Asia. *Lupus*. 2010 Oct; 19(12): 1374-83. doi: 10.1177/0961203310376639.
- Ziaee V, Tahghighi F, Moradinejad MH, et al. Interleukin-6, interleukin-1 gene cluster and interleukin-1 receptor polymorphisms in Iranian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 2014 Jun; 25(2):35-40. doi: 10.1684/ecn.2014.0352.
- Rezae A, Ziaee V, Sharabian FT, et al. Lack of association between interleukin-10, transforming growth factor-beta gene polymorphisms and juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun; 34(6):1059-64. doi: 10.1007/s10067-015-2877-2.
- Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2007 Jun; 80(6):1037-54. doi: 10.1086/518257.
- Pereira KM, Faria AG, Liphauts BL, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May; 55(5): 869-73. doi: 10.1093/rheumatology/kev436.
- Lee HS, Remmers EF, Le JM, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population. *Mol Med*. Sep-Oct 2007; 13(9-10):455-60. doi: 10.2119/2007-00072.Lee.
- Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*. 2013 Jun; 45(6):664-9. doi: 10.1038/ng.2614.
- Liang YL, Wu H, Shen X, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep; 39(9):8873-82.

- doi: 10.1007/s11033-012-1754-1.
14. Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО и др. Роль генных полиморфизмов STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T в предрасположенность к ювенильному хроническому артриту. Пилотное исследование. *Педиатрия*. 2019;(6):195-200. [Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO, et al. The role of gene polymorphisms STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T in predisposition to juvenile chronic arthritis. Pilot study. *Pediatriya*. 2019;(6):195-200. (In Russ.)].
15. Гусева ИА, Крылов МЮ, Демидова НВ и др. Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2019; 57(1):62-5. [Guseva IA, Krylov MYu, Demidova NV, et al. Rs7574865 polymorphism of STAT4 gene and risk of early rheumatoid arthritis (REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(1):62-5. (In Russ.)].
16. Крылов МЮ, Старкова АС, Самаркина ЕЮ и др. Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской с rs7574865-полиморфизмом гена STAT4. Современная ревматология. 2019;13(2):55-60. [Krylov MYu, Starkova AS, Samarkina EYu, et al. Association of ankylosing spondylitis activity indicators in a Russian population of patients with STAT4 rs7574865 gene polymorphism. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-55-60
17. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, et al. Genetic factors in systemic lupus erythematosus: contribution to disease phenotype. *J Immunol Res*. 2015; 2015:745647. doi: 10.1155/2015/745647.
18. Taylor KE, Remmers EF, Lee AT, et al. Specificity of the STAT4 genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*. 2008 May 30;4(5):e1000084. doi: 10.1371/journal.pgen.1000084.
19. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, et al. Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the STAT1-STAT4 region. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(5): R113. doi: 10.1186/ar2516
20. Bolin K, Sandling JK, Zickert A, et al. Association of STAT4 polymorphism with severe renal insufficiency in lupus nephritis. *PLoS One*. 2013 Dec 27; 8(12):e84450. doi: 10.1371/journal.pone.0084450.
21. Matur AN, Chang HC, Zisoulis DG, et al. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol*. 2007 Apr 15; 178(8):4901-7. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901.
22. Yuan H, Feng JB, Pan HF, et al. A meta-analysis of the association of STAT4 polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3): 257-62. doi: 10.1007/s10165-010-0275-9.
23. Mirkazemi S, Akbarian M, Jamshidi AR, et al. Association of STAT4 rs7574865 with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Iranian population. *Inflammation*. 2013 Dec;36(6):1548-52. doi: 10.1007/s10753-013-9698-8.
24. Petri M, Orbai AM, Alarcyn 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.
25. Kaplan MH. STAT4: a critical regulator of inflammation in vivo. *Immunol Res*. 2005; 31(3):231-42. doi: 10.1385/IR:31:3:231.
26. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling By IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x
27. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006 May; 116(5):1218-22. doi: 10.1172/JCI28508
28. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:125-36. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.004
29. Salmaninejad A, Mahmoudi M, Aslani S, et al. Association of STAT4 gene single nucleotide polymorphisms with Iranian juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):144-9. doi: 10.24953/turkjp.2017.02.005.
30. Nageeb RS, Omran AA, Nageeb GS, et al. STAT4 gene polymorphism in two major autoimmune diseases (multiple sclerosis and juvenile onset systemic lupus erythematosus) and its relation to disease severity. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):16. doi: 10.1186/s41983-018-0011-5. Epub 2018 May 25.
31. Piotrowski P, Lianeri M, Wudarski M, et al. Contribution of STAT4 gene single-nucleotide polymorphism to systemic lupus erythematosus in the Polish population. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep;39(9):8861-6. doi: 10.1007/s11033-012-1752-3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2021/11.11.2021/14.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051302580-4.

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

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

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

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

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

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

COVID-19-ассоциированный ангиит: обзор литературы и описание клинического случая

Абдулганиева Д.И., Шамсутдинова Н.Г., Гайбарян А.А.

ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

В статье систематизированы сведения о различных дерматологических признаках новой коронавирусной инфекции — COVID-19. Особое внимание уделено феномену COVID-19-ассоциированного ангиита. Описан клинический случай акроишемии, связанной с COVID-19: у пациента на 34-й день после дебюта инфекции развился цианоз кожи дистальных отделов пальцев кистей, разрешившийся самостоятельно через несколько дней. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований кожных проявлений COVID-19 и разработки эффективной стратегии ведения пациентов, а также мониторинга состояния реконвалесцентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция — COVID-19; ангиит; акроишемия; цианоз; акральное поражение; ковидные пальцы.

Контакты: Наиля Гумеровна Шамсутдинова; nailya.shamsutdinova@kazangmu.ru

Для ссылки: Абдулганиева ДИ, Шамсутдинова НГ, Гайбарян АА. COVID-19-ассоциированный ангиит: обзор литературы и описание клинического случая. Современная ревматология. 2022;16(1):73–76. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-73-76

COVID-19-associated angitis: literature review and case report

Abdulganieva D.I., Shamsutdinova N.G., Gaibaryan A.A.

Kazan State Medical University, Kazan
49, Butlerov street, Kazan 420012, Russia

The article systematizes information about various dermatological signs of a novel coronavirus infection — COVID-19. Special attention is paid to the phenomenon of COVID-19-associated angitis. A clinical case of acroischemia associated with COVID-19 is described: on the 34th day after the onset of infection, a patient developed skin cyanosis of the distal parts of the fingers, which resolved spontaneously after a few days. The need for further research on the skin manifestations of COVID-19 and the development of an effective strategy for managing patients, as well as monitoring the condition of convalescents, is emphasized.

Key words: novel coronavirus infection — COVID-19; angitis; acroischemia; cyanosis; acral lesion; Covid fingers.

Contact: Nailiya Gumerovna Shamsutdinova; nailya.shamsutdinova@kazangmu.ru

For reference: Abdulganieva DI, Shamsutdinova NG, Gaibaryan AA. COVID-19-associated angitis: literature review and case report. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):73–76. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-73-76

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19 — продолжает оказывать значительное влияние на систему здравоохранения и жизнь людей во всем мире, поэтому любое ее клиническое проявление требует подробного изучения. Ранее были описаны пациенты, у которых наблюдались различные симптомы COVID-19, связанные с поражением кожи [1–5], по данным разных авторов, их частота колеблется в широком диапазоне — от 0,2 до 20,4% [6–8]. Связь ряда кожных проявлений с тяжестью инфекции до сих пор неясна [1, 9].

Дерматологический регистр COVID-19, созданный Американской академией дерматологии в сотрудничестве с Международной лигой дерматологических обществ, аккумулирует информацию, которая, возможно, позволит понять распространенность и характер поражений кожи при новой коронавирусной инфекции. В регистре собирается и анализируется информация о пациентах с COVID-19, у которых впервые развились кожные проявления, а также о влиянии SARS-CoV-2 на больных, исходно имевших дерматологический диагноз, чтобы сопоставить выявленные случаи и уточнить характеристики дерматологических проявлений COVID-19 [10]. Проанализированы данные 171 пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19, сопровождавшимся кожными симптомами. Чаще всего исследователи сообщали об экзантемах (22%), акроишемических изменениях, таких как ангиит и «синдром псевдообморожения» (18%), а также о крапив-

нице (16%), макулярной эритеме (13%), везикулярной сыпи (11%), папуло-чешуйчатой сыпи (9,9%) и сетчатой пурпуре (6,4%) [11]. Вторая по частоте группа кожных проявлений — акроишемические изменения, ангиит, акральные поражения дистальных отделов кистей и стоп (COVID toes, «коронавирусные пальцы стоп») и псевдообморожение, проявляющиеся в виде эритематозно-фиолетовых или пурпурных пятен на пальцах кистей и стоп, локтях, боковых поверхностях стоп с/без сопутствующих отека и кожного зуда. Эти симптомы были обнаружены во всех возрастных группах у пациентов с подозреваемым или подтвержденным COVID-19 при отсутствии воздействия холода или сопутствующих заболеваний, связанных с переохлаждением [1–4, 11, 12–16]. Кожные симптомы обычно исчезали через 2–8 нед. Патогенез подобных изменений до конца неясен, хотя полагают, что в первую очередь это воспалительный процесс вследствие вирус-индуцированного повреждения сосудов [17].

Опыт зарубежных и российских врачей свидетельствует о значительном многообразии дерматологических проявлений текущей или недавно перенесенной инфекции COVID-19: ангиит, папуло-сквамозная сыпь и розовый лишай, кореподобная сыпь и инфекционные эритемы, папуло-везикулезные высыпания, уртикарные высыпания и искусственные поражения, токсидермия [18].



Рис. 1. КТ органов грудной клетки пациента А. на 13-й день болезни. Отмечаются очаги уплотнения интерстиция по типу «матового стекла» по всем легочным полям

Fig. 1. Chest CT scan of patient A. on the 13th day of the disease. There are interstitial foci of ground glass opacity in all lung fields

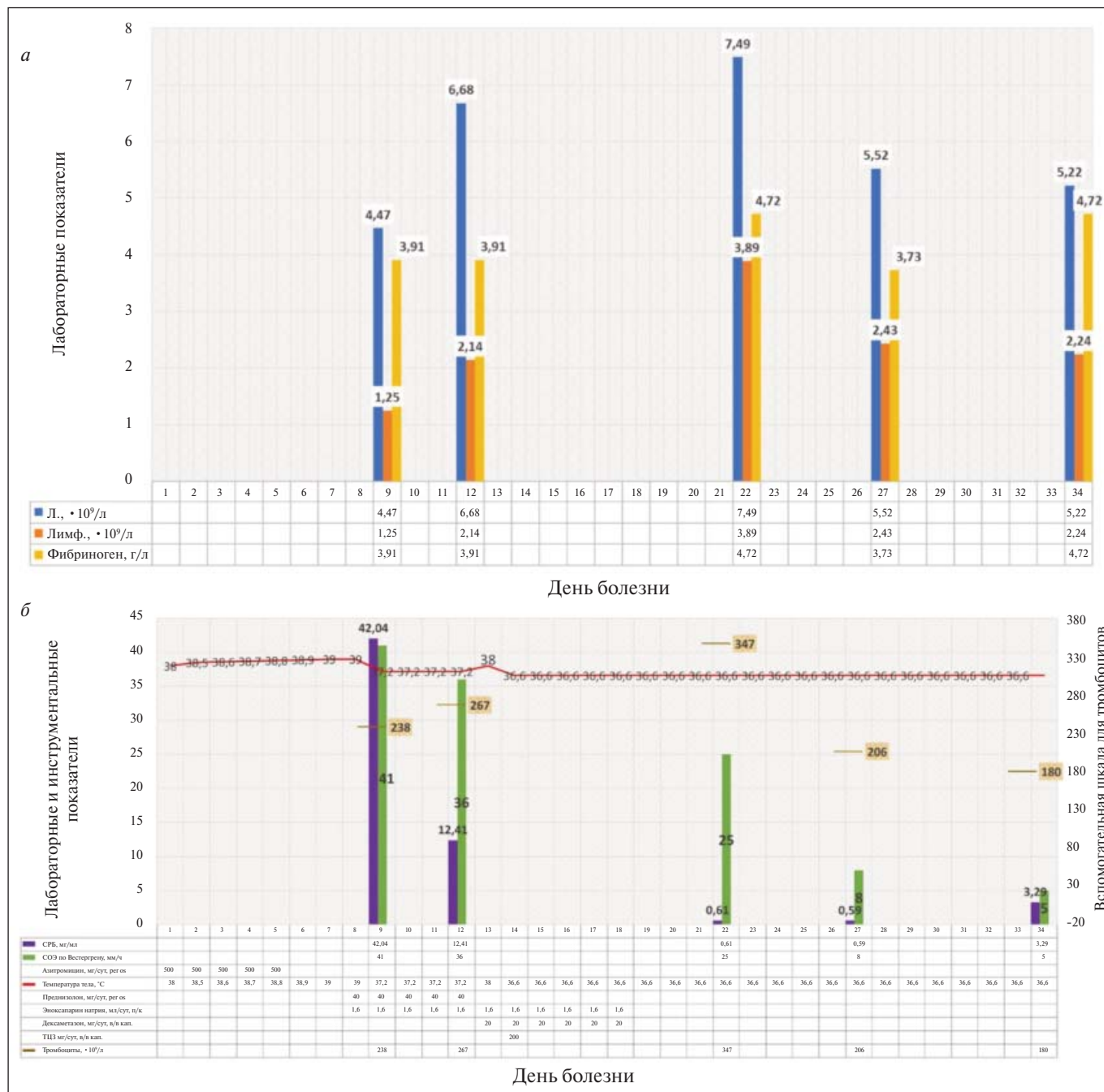


Рис. 2. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне терапии (а, б)

Fig. 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters during therapy (a, b)

При коронавирусной инфекции также наблюдается вовлечение в патологический процесс мелких сосудов кожи за счет осаждения циркулирующих иммунных комплексов в виде депозитов с вирусными антигенами. Наличие эндотелиальной дисфункции, особенно у лиц старшего возраста, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза, может усугублять процесс отложения депозитов, поскольку гладкомышечные клетки средней оболочки сосудистой стенки способны продуцировать интерлейкин 6 — ключевой цитокин воспаления и синдрома цитокинового шторма [19, 20]. Возможно развитие дистальной формы ангиита — акродерматита, — которая характеризуется сыпью на дистальных участках (фаланги пальцев, уши, кончик носа), доброкачественным течением и быстрым обратным развитием (в течение 2–3 нед) [19]. Описан клинический случай акроишемии в виде некротического поражения пальцев кистей [21]. При поступлении в клинику у 48-летней пациентки определялись положительные IgG- и отрицательные IgM-антитела к SARS-CoV-2 при отсутствии каких-либо проявлений инфекции в прошлом, что указывало на бессимптомный COVID-19 в качестве предполагаемого триггера. Схожий случай акрального ишемического поражения пальцев кистей зарегистрирован у 74-летней женщины, перенесшей COVID-19 бессимптомно [22]. Через 1 мес пациентка была повторно госпитализирована с признаками акроишемии, прогрессирующей в некроз. Ряд авторов акцентирует внимание на гистопатологических особенностях поздней акроишемии, вызванной COVID-19 [23].

Приводим описание клинического случая, в котором ангиит развился у пациента, находившегося на лечении во временном инфекционном госпитале (ВИГ) Республиканской клинической больницы Казани.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 44 лет, белой расы, рост — 178 см, масса тела — 85 кг, в анамнезе — хронический гайморит. Вредных привычек нет. Заболел остро 01.10.2020 г., в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры тела до 38 °С. В течение 7 дней беспокоили лихорадка до 38,5–39 °С с ознобом, миалгии, интенсивная головная боль, «туман в голове», сухость во рту, сильная слабость, заложенность носа, пациент испытывал тревогу. Амбулаторно в течение 5 сут принимал парацетамол и азитромицин. На 8-й день пациент обратился в приемный покой ВИГ. По данным клинического осмотра, рентгеновской компьютерной томографии (КТ) легких, мазка из полости носа и рта установлен диагноз: новая коронавирусная инфекция (вирус идентифицирован). Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Стадия КТ — 1. Дыхательная недостаточность — 0-й степени.

С 8-го дня заболевания назначены преднизолон в дозе 40 мг/сут, эноксапарин натрия 0,8 мл 2 раза в день подкожно, омега-3 20 мг/сут. На фоне лечения общее состояние улучшилось, уменьшилась интенсивность головной боли, температура тела в течение дня колебалась от 36,6 до 37,2 °С. Однако на 13-й день болезни появился сильный озноб, температура тела повысилась до 38 °С. Пациент повторно обратился в приемное отделение ВИГ и был госпитализирован.

На момент поступления состояние средней степени тяжести, температура тела — 38 °С, артериальное давле-

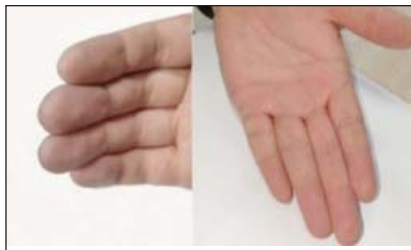


Рис. 3. Изменение цвета кожи пальцев через 14 дней после выписки (а) и в динамике через 7 дней (б)

Fig. 3. Changes in the color of finger skin 14 days after discharge (a) and in dynamics after 7 days (b)

ние — 120/80 мм рт. ст., пульс — 84 в минуту, сатурация — 95%. Проведена повторная КТ органов грудной клетки (рис. 1).

Назначены дексаметазон 20 мг внутривенно (в/в) капельно, тоцилизумаб (ТЦЗ) 200 мг в/в капельно, эноксапарин натрия 0,8 мл 2 раза в сутки подкожно. На следующий день после госпитализации температура тела нормализовалась, улучшилось общее самочувствие, исчезли миалгии и головная боль. Динамика лабораторных и клинических показателей представлена на рис. 2, а, б и 3, а, б).

Обсуждение. В представленном клиническом случае мы обратили внимание на феномен COVID-19-ассо-

циированного ангиита. Клинически ангиит проявлялся только посинением (цианозом) дистальных фаланг пальцев с последующим самостоятельным разрешением через несколько дней. Интересно, что симптом развился практически спустя 5 нед после начала COVID-19 на фоне удовлетворительного самочувствия.

В отличие от статей, в которых обсуждаются осложненные формы акроишемии, связанной с SARS-CoV-2, в описанном клиническом случае имело место спонтанное возникновение изучаемого феномена и самостоятельное его исчезновение без прогрессирования. Проанализировав имеющиеся публикации, мы пришли к выводу, что акроишемические поражения, связанные с новой коронавирусной инфекцией, склонны к прогрессированию у тяжелых и коморбидных пациентов. Так, осложненная форма акроишемии (цианоз пальцев кистей и стоп, кожные пузыри и сухая гангрена) наблюдалась именно при тяжелом течении COVID-19 [24].

Следует подчеркнуть, что для лечения больного применялся ТЦЗ, в перечне нежелательных явлений которого отсутствуют ишемические или тромботические осложнения. Более того, ТЦЗ является препаратом для терапии васкулита. Можно предположить, что в нашем случае это снизило риск прогрессирования акроишемии за счет воздействия на патогенез сосудистого поражения при SARS-CoV-2.

Зарубежные авторы считают, что ишемические явления, особенно в верхних конечностях, служат маркером тяжелого течения COVID-19 и требуют тщательного контроля и терапии [24, 25], а сочетание акральной ишемии и коагулопатии еще больше увеличивает вероятность неблагоприятного исхода [26, 27].

Заключение. Проявления ангиита при COVID-19 варьируются от простого акроцианоза (посинение пальцев), который протекает абсолютно безболезненно, до стойких гангренозно-некротических изменений, требующих незамедлительного хирургического вмешательства. Необходимы дальнейшие комплексные исследования для подтверждения и объяснения этого феномена, определения риска возникновения акроишемических осложнений, связанных с COVID-19, и вероятности их прогрессирования, а также разработки четкой и эффективной стратегии ведения таких пациентов.

В представленном клиническом случае ангиит развился только через 5 нед после дебюта болезни, поэтому оправданно динамическое наблюдение пациентов для контроля их состояния и своевременного выявления поздних проявлений и осложнений COVID-19. Также может быть целесообразным тестирование на SARS-CoV-2

в течение нескольких дней после возникновения акроцианоза или очагов, похожих на обморожение, особенно если они появились без видимой причины [28]. У паци-

ентов, у которых эти явления наблюдаются более 4 нед, также желательно определять IgM- и IgG-антитела к SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Steven R Feldman, Esther E Freeman. (2021). COVID-19: Cutaneous manifestations and issues related to dermatologic care. In Abena O Ofori, Rosamaria Corona, UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cutaneous-manifestations-and-issues-related-to-dermatologic-care?search=covid%20skin&source=search_result&selected-Title=1~150&usage_type=default&display_rank=2.
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-7. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10.
- Kleitman T. Skin and COVID-19. *J Med Vasc*. 2020 Jul;45(4):175-6. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.06.001.
- Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1715-21. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011. Epub 2020 Jun 6.
- Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Oct;21(5):627-39. doi: 10.1007/s40257-020-00558-4.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
- Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Feb;10(2):51-80. doi: 10.1089/wound.2020.1309. Epub 2020 Oct 19.
- Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):184-5. doi: 10.1111/bjd.19564. Epub 2020 Nov 2.
- Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):e57-e60. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.094. Epub 2020 Apr 24.
- Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME. The AAD COVID-19 registry: crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;82(2):509-10. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.045. Epub 2020 Apr 17.
- Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1118-1129. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016. Epub 2020 Jul 2.
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):e61-e63. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093. Epub 2020 Apr 24.
- Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020 May 14. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031. Online ahead of print.
- Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int*. 2021 Mar;2:119-33. doi: 10.1016/j.jdin.2020.12.003. Epub 2020 Dec 16.
- Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic («COVID toes»): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):870-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145. Epub 2020 Jun 2.
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Nov;111(9):734-42. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.002. Epub 2020 Aug 31.
- Gallman AE, Fassett MS. Cutaneous Pathology of COVID-19 as a Window into Immunologic Mechanisms of Disease. *Dermatol Clin*. 2021 Oct;39(4):533-43. doi: 10.1016/j.det.2021.05.008. Epub 2021 Jul 22.
- Потекаев НН, Жукова ОВ, Проценко ДН и др. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(3): 271-86. [Potekaev NN, Zhukova OV, Protsenko DN, et al. Clinical characteristics of skin manifestations in the new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(3):271-86. (In Russ.)].
- Дворников АС, Силин АА, Гайдина ТА и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архив внутренней медицины. 2020;10(6):422-9. [Dvornikov AS, Silin AA, Gaidina TA, et al. Skin manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2020;10(6):422-9. (In Russ.)].
- Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol*. 2020 Aug;217:108487. doi: 10.1016/j.clim.2020.108487. Epub 2020 May 29.
- Serra-Garcia L, Bosch-Amate X, Alamon-Reig F, et al. Digital ischemia triggered by coronavirus disease 2019 in a patient under ceftriaxone treatment. *Int J Dermatol*. 2021 Jan;60(1):e30-e32.
- Balestri R, Termine S, Rech G, Girardelli CR. Late onset of acral necrosis after SARS-CoV-2 infection resolution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):e448-e449.
- Cabuk FK, Sakiz D. Necrotizing Skin Findings in Coronavirus Disease 2019: A Case Report. *Iran J Pathol*. 2021 Winter;16(1):79-83.
- Sagane B, Divity S, Dabholkar YG. Acroischemia in a Patient with Tracheostomy in COVID-19: A Case Report. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020;32(14):39-43.
- Schultz K, Wolf JM. Digital Ischemia in COVID-19 Patients: Case Report. *J Hand Surg Am*. 2020 Jun;45(6):518-22.
- Brancaccio G, Gussetti N, Sasset L, et al. Cutaneous manifestations in a series of 417 patients with SARS-CoV-2 infection: epidemiological and clinical correlates of chilblain like lesions. *Pathog Glob Health*. 2021 Oct-Dec;115(7-8):483-6. doi: 10.1080/20477724.2021.1901040. Epub 2021 Mar 17.
- Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1233-4. doi: 10.1111/jth.14820.
- Freeman EE, McMahon DE, Hruza GJ, et al. Timing of PCR and antibody testing in patients with COVID-19-associated dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):505-7. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.007. Epub 2020 Sep 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.11.2021/10.01.2022/15.01.2022

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.

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

Шамсутдинова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-7320-0861>

Гайбарян А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8380-1860>

Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность?

Соловьев С.К.¹, Меснянкина А.А.², Никишина Н.Ю.², Асеева Е.А.², Лиля А.М.^{2,3}

¹АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

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

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

Глюкокортикоиды (ГК) в настоящее время остаются одним из важнейших компонентов терапии системной красной волчанки (СКВ). Однако длительное применение ГК неизбежно приводит к развитию необратимых повреждений органов. Доказано преимущество назначения генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ключевые звенья патогенеза СКВ, пациентам с высокой активностью заболевания и зависимостью от применения средних и высоких доз ГК.

Представлено три клинических наблюдения, в которых больным с активной СКВ проводилась терапия ритуксимабом и белимумабом без применения пероральных ГК.

Ключевые слова: системная красная волчанка; комбинированная терапия; генно-инженерные биологические препараты; ритуксимаб; белимумаб.

Контакты: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Для ссылки: Соловьев СК, Меснянкина АА, Никишина НЮ и др. Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов — миф или реальность? Современная ревматология. 2022;16(1):77–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-77-83

Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids — myth or reality?

Soloviev S.K.¹, Mesnyankina A.A.², Nikishina N.Yu.², Aseeva E.A.², Lila A.M.^{2,3}

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

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

¹3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Glucocorticoids (GC) currently remain one of the most important components of the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). However, prolonged use of GC inevitably leads to the development of irreversible organ damage. It has been proven that the use of biological disease-modifying antirheumatic drugs that block key pathogenetic pathways of SLE has an advantage in patients with high disease activity and dependence on the use of medium and high doses of GC.

Three clinical cases are presented in which patients with active SLE were treated with rituximab and belimumab without the use of oral GC.

Key words: systemic lupus erythematosus; combined therapy; biological disease-modifying antirheumatic drugs; rituximab; belimumab.

Contact: Anna Alexandrovna Mesnyankina; a.a.mesnyankina@gmail.com

For reference: Soloviev SK, Mesnyankina AA, Nikishina NYu, et al. Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids — myth or reality? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):77–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-77-83

Системная красная волчанка (СКВ) — сложное и тяжелое системное аутоиммунное ревматическое заболевание с чрезвычайно разнообразными клиническими проявлениями, непредсказуемым течением и исходом [1]. За последние 50 лет благодаря прогрессу в области клинической медицины и фармакологии, ранней диагностике СКВ, широкому применению иммунодепрессантов, адекватных доз глюкокортикоидов (ГК), антибиотиков, гипотензивных препаратов и, наконец, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно увеличилась выживаемость больных СКВ [2, 3]. Появление в середине XX в. ГК способ-

ствовало существенному улучшению результатов лечения СКВ, и эти препараты по-прежнему остаются основой любого терапевтического протокола для данной категории пациентов. Целесообразность назначения высоких и сверхвысоких доз ГК при высокой активности и критическом течении СКВ не вызывает сомнений, а длительное применение их низких доз в качестве поддерживающей терапии в большинстве случаев обеспечивает подавление активности и ремиссию заболевания. [4].

В последние годы в международных исследованиях убедительно доказано, что терапия ГК сопряжена с возникно-

вением таких необратимых повреждений органов, как катакты, асептические некрозы, остеопороз, сахарный диабет, сосудистые катастрофы, инфекции, психические расстройства и др., что не только увеличивает стоимость лечения, но и значительно ухудшает качество жизни и социальную адаптацию пациентов с СКВ [5–11]. Длительный прием и кумулятивные дозы преднизолона, по мнению ряда авторов, приводят к раннему развитию атеросклероза и его осложнений. Даже сравнительно небольшая доза преднизолона 10 мг/сут является независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений. [12, 13]. Поэтому, согласно концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T) при СКВ и обновленным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению СКВ 2019 г., при достижении улучшения, снижении активности заболевания дозу ГК следует уменьшить до 7,5 мг/сут или менее (в пересчете на преднизолон) и по возможности отменить гормональную терапию [14]. Альтернативой ГК, особенно в дебюте заболевания, может служить анти-В-клеточная терапия, которая непосредственно влияет на звенья патогенеза СКВ, блокируя В-лимфоциты. При неэффективности стандартной терапии у больных СКВ с поражением жизненно важных органов активно используется *ритуксимаб* (РТМ) — химерное антитело к CD20-маркеру В-лимфоцита, подавляющее пролиферацию В-клеток. Первым ГИБП, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 г. для лечения СКВ, стал *белimumаб* (БЛМ; Belimumab, Бенлиста®), который предупреждает рецидивы заболевания и индуцирует ремиссию. Он представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (В-lymphocyte stimulator, BlyS) — важнейшему компоненту регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. БЛМ предотвращает взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности, в частности синтеза аутоантител. Официальными показаниями для назначения БЛМ являются средняя/высокая активность СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, высокая иммунологическая активность. По данным рандомизированных контролируемых испытаний и открытых исследований, в которых изучалась эффективность БЛМ, он способен обеспечить снижение дозы ГК, уменьшение частоты серьезных обострений и улучшение качества жизни больных СКВ. Использование комбинации РТМ и БЛМ (двойная анти-В-клеточная терапия) может стать весьма перспективным методом лечения в дебюте СКВ.

Доказана высокая эффективность РТМ у пациентов с рефрактерной к стандартной терапии СКВ. Наблюдение, проведенное на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), показало, что при назначении РТМ 97 больным СКВ ответ на терапию в течение 6 мес был получен в 84% случаев. Как правило, это были пациенты с высокой степенью активности заболевания (71%) и наличием волчаночного нефрита — ВН (62%). По данным многолетнего динамического наблюдения, у них отмечались уменьшение индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K, SLEDAI-2K), нормализация лабораторных показателей и была снижена суточная доза ГК.

Большинство больных хорошо переносили как первый, так и повторные курсы терапии РТМ [15].

В проведенном нами исследовании применение БЛМ у 16 пациентов с СКВ сопровождалось снижением активности заболевания с уменьшением SLEDAI-2K в среднем с $9,31 \pm 3,21$ до $6,25 \pm 2,80$ балла через 1 мес и улучшением иммунологических показателей крови к 3–5-му месяцу. У 6 из 10 пациентов, получивших полный курс терапии БЛМ в течение года, к концу этого срока развилась ремиссия. Такая терапия дала возможность за год снизить среднюю дозу пероральных ГК с $14,5 \pm 4,4$ до $8,6 \pm 2,3$ мг/сут. Нежелательные реакции возникали редко. БЛМ был отменен из-за недостаточной эффективности только в 4 (25%) случаях, остальные больные продолжили терапию [16].

Лечение БЛМ оправданно у пациентов со средней степенью активности СКВ при наличии полиартрита, поражения кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активности. Назначение БЛМ не противопоказано больным с неактивным ВН без выраженного нарушения функции почек [17].

РТМ и БЛМ различаются по механизму действия, скорости достижения клинического эффекта и влиянию на показатели иммунологической активности. В последнее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения двух этих ГИБП: РТМ — для получения быстрого эффекта и затем БЛМ — для поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований продемонстрировали ряд преимуществ такого подхода по сравнению с изолированной терапией РТМ или БЛМ [18–20]. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что последовательное назначение РТМ и БЛМ приводит к значимой деpleции и сохранению циркулирующих В-лимфоцитов в малых количествах; снижаются избыточное формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), а также концентрация антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), Sm, RNP70. Отмечено, что после применения РТМ и достижения деpleции В-клеток нарастает концентрация BlyS, который эффективно ингибируется БЛМ. Позже были представлены данные двухлетнего исследования II фазы Synbiose, включавшего 15 больных СКВ, у 12 из которых имелся ВН [19]. На фоне терапии клинический эффект был достигнут у 10 из 15 больных, у 9 пациентов с ВН уровень протеинурии снизился до $<0,5$ г/сут. У больных с клиническим ответом на терапию отмечены снижение концентрации антител к дсДНК и C1q, увеличение содержания C3- и C4-компонента комплемента. В течение 2 лет полной репопуляции В-клеток до исходных значений не происходило. Последовательное применение ГИБП не было связано с гипогаммаглобулинемией или увеличением числа серьезных инфекций.

В нашем более раннем исследовании показана высокая эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ у 10 из 12 пациентов с СКВ [21]. Больным СКВ исходно вводили РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном в дозе от 250 мг внутривенно (в/в) капельно, после чего назначали БЛМ по стандартной схеме — 10 мг/кг 1 раз в месяц. Срок наблюдения составлял 1 год. У пациентов, получавших лечение, зарегистрированы значимое снижение активности заболевания по SLEDAI-2K (медиана исходно — 12 [9,5; 17] баллов, а через 12 мес — 2 [2; 6] балла), улучшение

иммунологических показателей крови (медиана концентрации антител к дсДНК исходно — 101 [39; 250] Ед/мл, через 12 мес — 28 [6; 112] Ед/мл, С3-компонента комплемента — 0,44 [0,39; 0,59] и 0,83 [0,81; 0,87] г/л соответственно, С4-компонента комплемента — 0,06 [0,031; 0,1] и 0,16 [0,15; 0,18] г/л соответственно).

Принципиальной особенностью комбинированной терапии являлась возможность использования у больных средних и низких доз ГК с момента назначения ГИБП. Исходно 11 пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания, получавших двойную терапию ГИБП, принимали ГК в дозе от 2,5 до 20 мг/сут в пересчете на преднизолон. Исключением являлась пациентка с васкулитом, поражением периферической нервной системы и почек, которая до поступления в клинику получала ГК в дозе 60 мг/сут. После присоединения к терапии БЛМ доза пероральных ГК была снижена более чем на четверть у 7 пациентов, использовавших средние и высокие дозы ГК. Обострение СКВ зафиксировано только у 1 из этих больных и было связано с задержкой очередной инфузии БЛМ на 2 нед. Еще одним позитивным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, была возможность снижения риска развития необратимых органных повреждений благодаря быстрому купированию воспаления и применению минимально возможных доз ГК. В нашем исследовании нарастания индекса повреждения (ИП) не отмечено [21].

В клинике НИИР им. В.А. Насоновой проведено успешное нестандартное лечение 3 пациенток с СКВ с использованием двойной анти-В-клеточной терапии в дебюте заболевания. У 2 из них пероральные ГК не применялись, еще у 1 больной они были полностью отменены. Приводим эти клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ч., 33 лет, поступила в клинику НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ хронического течения, средней степени активности, с поражением суставов (артралгии, артрит), кожи (фотосенсибилизация), серозных оболочек (экссудативный перикардит); синдром Рейно, гематологические (лейкопения) и иммунологические (гипокомплементемия) нарушения, антинуклеарный фактор — АНФ+. Синдром Шёгрена, конъюнктивальный ксероз, паренхиматозный сиалоаденит. SLEDAI-2K — 9 баллов, ИП SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) — 0.

С 1999 г. отметила появление мелкоточечных высыпаний на тыльной поверхности предплечий, груди, голени во время пребывания на солнце, а также жажку кистей, стоп и пожелтение кистей на холоде. С конца 2019 г. начали беспокоить мигрирующий артрит лучезапястных, локтевых, плечевых суставов, усиленное выпадение волос, ощущение сухости во рту, инородного тела в глазах. Обратилась к терапевту по месту жительства.

При обследовании выявлены: повышение титра АНФ до 1:2560, уровня антител к RNP70 >200 Ед/мл, антител к Ro до 43,7 Ед/мл (норма — до 25), лейкопения до $3,2 \cdot 10^9$ /л. Заподозрено системное заболевание соединительной ткани.

В марте 2020 г. госпитализирована в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре обращало на себя внимание наличие артрита суставов кистей, артралгий локтевых и плечевых суставов. При обследовании определялись высокочувствительный титр АНФ — 1:2560, уровень С3-компонента комплемента — 0,87 г/л, С4-компонента комплемента — 0,094 г/л, антител к дсДНК — 12,8 МЕ/мл, антител к Ro — 86 Ед/мл; содержание антител к кардиолипину IgG/IgM, β_2 -гликопротеину IgG/IgM в пределах нормы; лейкопения — до $2,7 \cdot 10^9$ /л. При эхокардиографии обнаружен перикардит. В связи с наличием жалоб на сухость во рту выполнена сиалография и выявлен паренхиматозный сиалоаденит; тест Ширмера — 7,5 с. Поражения жизненно важных органов не установлено, но отмечалась клинико-лабораторная активность СКВ с тенденцией к выраженной антителопродукции.

Принимая во внимание молодой возраст пациентки и наличие сопутствующего синдрома Шёгрена с вовлечением слюнных желез, начата терапия РТМ по 1000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном 250 мг в/в капельно с переходом в дальнейшем на лечение БЛМ в стандартной дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц с целью достижения и поддержания полной ремиссии. На фоне терапии РТМ наблюдались выраженное улучшение, снижение клинико-лабораторной активности, SLEDAI-2K — 3 балла. В связи с необходимостью уменьшения риска развития необратимых органных повреждений было решено временно воздержаться от приема ГК и цитостатиков. С апреля 2020 г. начата терапия БЛМ, всего проведено 9 инфузий, достигнута медикаментозная ремиссия, через год SLEDAI-2K составлял 2 балла (за счет снижения уровня С3-компонента комплемента до 0,82 г/л), ИП SLICC/ACR — 0. Назначения ГК не потребовалось. За все время наблюдения пациентка не получала пероральные ГК и цитостатики. (рис. 1, 2). Больная продолжает лечение БЛМ.

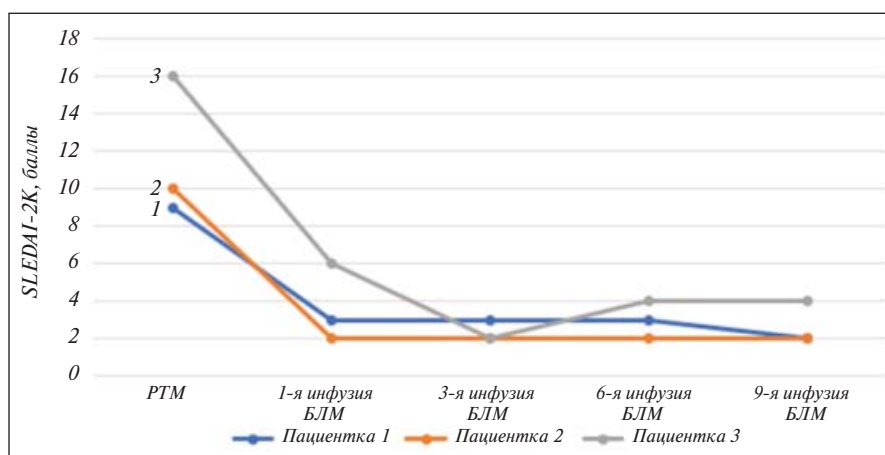


Рис. 1. Динамика активности СКВ на фоне двойной анти-В-клеточной терапии по SLEDAI-2K у 3 пациенток с СКВ¹

Fig. 1. Dynamics of SLE activity during dual anti-B-cell therapy according to SLEDAI-2K in 3 patients with SLE

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mj.ima-press.net

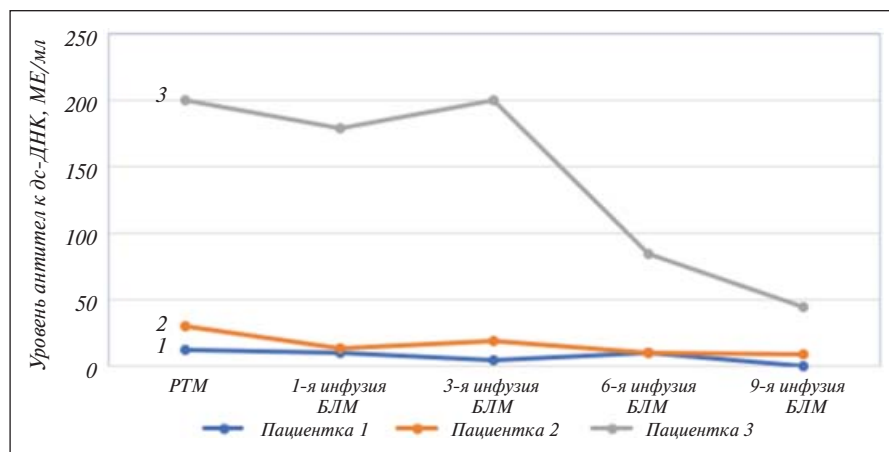


Рис. 2. Динамика уровня антител к dsDNA на фоне двойной анти-B-клеточной терапии у 3 пациенток с СКВ

Fig. 2 Dynamics of the level of antibodies to dsDNA during dual anti-B-cell therapy in 3 patients with SLE

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А. 38 лет, поступила в клинику НИИР им В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ, хронического течения, средней степени активности, с поражением суставов (полиартрит), конституциональными нарушениями (субфебрилитет), вовлечением серозных оболочек (экссудативный плеврит), гематологическими (лимфопения) и иммунологическими (гипокомплементемия) нарушениями, АНФ+. Синдром Шёгрена с поражением слюнных желез (двусторонний паренхиматозный сиалоаденит). SLEDAI-2K — 8 баллов, ИП SLICC/ACR — 0.

Из анамнеза известно, что с июня 2018 г. возникли артралгии, артрит суставов верхних конечностей, утренняя скованность, длительностью более 1 ч, с постепенным присоединением артрита голеностопных и коленных суставов, субфебрильной лихорадки. Получала нестероидные противовоспалительные препараты с кратковременным эффектом. При обследовании у ревматолога обнаружены высокопозитивный титр АНФ — 1:10.000, антитела к dsDNA — 59 МЕ/мл (норма — до 25 МЕ/мл), ревматоидный фактор (РФ) — 82 МЕ/л, СОЭ — 27 мм/ч, лимфопения — 0,86%. Верифицирован диагноз СКВ.

В октябре 2018 г. направлена на стационарное лечение в НИИР им В.А. Насоновой, где диагноз СКВ был подтвержден. При обследовании отмечалась выраженная гипокомплементемия (концентрация С3-компонента комплемента — 0,78 г/л, С4-компонента комплемента — 0,06 г/л), повышенный уровень антител к dsDNA — 30 МЕ/л, антител к Ro — 200 Ед/мл, РФ — 30 МЕ/л, положительная проба Кумбса (+1), IgG — 24 г/л (норма — до 16 г/л) при нормальных значениях показателей общего анализа крови и мочи. Учитывая наличие РФ, антител к Ro, высокого титра АНФ, проведена сиалография с сиалометрией для исключения синдрома Шёгрена, обнаружены признаки паренхиматозного сиалоаденита. Офтальмологическое обследование поражения глаз не выявило.

Пациентке назначен гидроксихлорохин 200 мг/сут. Как и в первом наблюдении, с учетом высокой активности заболевания без поражения жизненно важных органов, молодого возраста, наличия сопутствующего синдрома Шёгрена инициирована терапия РТМ по 1000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном по 500 мг. С целью дальнейшего снижения активности и поддержания достигнутого результата через

3 мес назначена терапия БЛМ в стандартной дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц на фоне приема гидроксихлорохина по 200 мг/сут. Через 3 мес после терапии РТМ температура тела нормализовалась, артрит купировался, сохранялись артралгии, SLEDAI-2K составлял 2 балла за счет гипокомплементемии. Через 3 мес после добавления к терапии БЛМ клинических проявлений СКВ не отмечалось, удалось достичь медикаментозной ремиссии, пациентка продолжала лечение БЛМ. В течение последующих 2 лет признаков обострения не зарегистрировано, пациентка не принимала ГК, ИП — 0 баллов. Сохранялась гипокомплементемия (уровень С3-компонента комплемента — 0,3 г/л, С4-компонента комплемента — 0,053 г/л), АНФ — 1:640; антитела к dsDNA и РФ в пределах референсных значений (см. рис. 1, 2).

Клиническое наблюдение 3

Больная Ш. 27 лет, поступила в клинику НИИР им В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ острого течения, высокой степени активности, с поражением почек (ВН), суставов (артралгии, артрит, миалгии), гематологические (в анамнезе — лейкопения, Кумбс-позитивная анемия) и иммунологические (гипокомплементемия, антитела к dsDNA) нарушения, АНФ+. SLEDAI-2K — 16 баллов, ИП SLICC/ACR — 0.

Заболела в июле 2016 г., когда после первых срочных родов отметила появление выраженной слабости, утомляемости, эпизод потери сознания. Была госпитализирована в лечебное учреждение по месту жительства, где выявлена анемия (Hb — 35 г/л), СОЭ — 72 мм/ч; находилась в реанимационном отделении, проведены 4 переливания свежезамороженной крови, в/в введение ГК, назначен преднизолон 90 мг/сут, который принимала в течение 6 мес со снижением дозы до полной отмены. В мае 2018 г. появились отеки нижних конечностей, артралгии суставов кистей. При обследовании зарегистрирована лейкопения до $3,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 16 мм/ч, протеинурия — 3,0 г/л, уровень антител к dsDNA — 246 МЕ/мл. Ревматологом диагностирована СКВ. Проведена пульс-терапия 6-метилпреднизолоном в/в 500 мг №5, назначены плаквенил 200 мг/сут, мед-рол 16 мг/сут, который принимала 2 нед, после чего самостоятельно снизила дозу до 8 мг/сут. На фоне терапии уменьшилась выраженность отеков. При обследовании в сентябре 2018 г.: суточная протеинурия — до 1,0 г, эритроцитурия — 8–10 в поле зрения, гиалиновые цилиндры — 2 в поле зрения; анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты — 22 500, лейкоциты — 7400; скорость клубочковой фильтрации — 101,9 мл/мин. В иммунологическом анализе крови: уровень антител к dsDNA — 200,6 Ед/мл, снижение содержания С3-компонента комплемента, АНФ — 1/1280. Прямая проба Кумбса положительная (+4), выявлены тепловые антитела IgG (4+) в титре 1:100, риск гемолиза высокой степени. При осмотре отмечался артрит лучезапястного сустава. Пациентка госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой.

При поступлении обращало на себя внимание наличие отеков голеней, болезненности плечевых суставов, артрита левого лучезапястного сустава. Выявлена эритроцитурия —

8–10 в поле зрения, лейкоцитурия — 9–11 в поле зрения, гиалиновые цилиндры — 1 в поле зрения. В общем анализе мочи: белок — 0,1 г/л, суточная протеинурия — 0,1 г. Нарушений концентрационно-фильтрационной функции почек не зафиксировано, креатинин — 56 мкмоль/л, мочевины — 3,4 мкмоль/л, общий белок — 62 г/л. Гематологические показатели в пределах нормы. В иммунологическом анализе крови: АНФ — 1:640, уровень С3-компонента комплемента — 0,79 г/л, С4-компонента комплемента — 0,087 г/л, антител к дсДНК — 200 МЕ/мл, СРБ — 0,3 мг/л, антител к Ro, La — 0,1 Ед/мл.

Учитывая высокую иммунологическую активность, поражение жизненно важных органов, молодой возраст пациентки, было решено начать терапию РТМ в дозе по 1000 мг в/в капельно с премедикацией метипредом 500 мг с интервалом в 2 нед. Пациентке рекомендовано продолжить терапию метипредом 8 мг/сут, плаквенилом 400 мг/сут, начать прием микофенолата мофетила (ММФ) 1500 мг/сут.

Степень активности СКВ снизилась начиная с 1-го месяца терапии, после чего SLEDAI-2K оставался на уровне 6 баллов за счет повышения концентрации антител к дсДНК и наличия незначительного мочевого осадка (эритроцитурия — 5 в поле зрения в общем анализе мочи). С целью достижения ремиссии, безопасного снижения дозы пероральных ГК через 3 мес после первой госпитализации начато лечение БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме. На этом фоне через 3 мес удалось добиться полного купирования суставного синдрома и почечных явлений. При последующем наблюдении активный мочевой осадок в моче не выявлялся, отмечалось снижение концентрации антител к дсДНК. Начато уменьшение дозы метипреда с 8 мг до полной отмены к 6-му месяцу.

Таким образом, за 6 мес терапии у пациентки достигнута клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с сохранением незначительной персистирующей иммунологической активности. Больная продолжает лечение плаквенилом 200 мг/сут, ММФ 1000 мг/сут, БЛМ. Планируется продолжение инфузий БЛМ.

Обсуждение. Эффективность ГК в лечении СКВ подтверждена многолетним опытом их применения. Однако при длительном использовании ГК даже в низких и средних дозах возникает немало проблем. В частности, развитие необратимых органических повреждений, ассоциированных с ГК, значительно ухудшает прогноз и негативно влияет на качество жизни и социальную адаптацию. Возможности современной терапии СКВ создают предпосылки для разработки терапевтических программ без применения ГК или с назначением их в минимальных дозах.

Отмена ГК при СКВ до настоящего времени остается почти недостижимой целью. В литературе имеется ограниченное число сообщений, в которых представлены данные о частоте отмены ГК при СКВ. Так, М. Zen и соавт. [22] проанализировали 18 публикаций, посвященных проблеме терапии больных СКВ, у которых наблюдалась ремиссия: полная отмена ГК имела место в 13 работах, причем частота отмены составляла от 2,4 до 50% и более в зависимости от длительности ремиссии. М.В. Urowitz и соавт. [23] на основании данных базы Lupus Clinic (Торонто) с 1970 по 1997 г. установили, что 6,5% из 703 пациентов находились в полной ремиссии по крайней мере 1 год и только 1,7% — в течение 5 лет при полной отмене ГК. Представляют интерес сообщения о возможной отмене ГК у пациентов с ВН в случае эф-

фективной индукционной и поддерживающей терапии с развитием длительной клинико-лабораторной ремиссии. G. Magoni и соавт. [24] описали успешную и длительную отмену ГК у 52 из 73 пациентов с ВН. М.В. Condon и соавт. [25] наблюдали 50 пациентов с ВН, у которых в качестве индукционной терапии использовались РТМ в дозе 1 г и пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг, далее назначался ММФ, а ГК не применялись. Через год частичная или полная ремиссия была достигнута у 45 (90%) из 50 больных. У 11 пациентов было зафиксировано 12 случаев обострения в среднем через 65 нед после развития ремиссии, и только 2 пациентам потребовалось назначение ГК.

Эти данные открывают возможность применения РТМ как препарата первой линии при СКВ. В. Gracia-Tello и соавт. [26] продемонстрировали блестящий эффект РТМ у 16 больных ранней СКВ: назначение РТМ способствовало не только значительному снижению клинико-лабораторной активности, но и уменьшению кумулятивной дозы преднизолона по сравнению с контрольной группой, что привело к меньшей частоте необратимых органических повреждений.

Таким образом, попытка отмены ГК у больных СКВ в стадии длительной клинической ремиссии — вполне реальная задача. Согласно современной концепции терапии СКВ, достижению ремиссии с последующей отменой ГК должны способствовать длительное применение гидроксихлорохина, мультитаргетный подход к назначению цитостатиков и более раннее назначение уже доказавших свою эффективность ГИБП — РТМ и БЛМ. Имеющиеся позитивные результаты применения комбинированной терапии РТМ и БЛМ позволяют приблизиться к этой цели. Последовательное назначение ГИБП приводит к быстрому снижению активности СКВ благодаря действию РТМ и в дальнейшем к достижению и поддержанию ремиссии с помощью терапии БЛМ. Такой эффект позволяет использовать минимальные дозы ГК и создает основу для перехода на терапию без ГК у определенной группы больных СКВ. При этом следует рассматривать более раннее назначение ГИБП.

У 2 из 3 наших больных отмечалось сочетание СКВ с синдромом Шёгрена хронического течения с преимущественно кожно-суставным синдромом, что обусловило назначение РТМ. У этих пациенток отсутствовали тяжелые органические повреждения (ВН, васкулит, поражение центральной нервной системы). Адекватная анти-В-клеточная терапия позволила отказаться от назначения им пероральных ГК. У больной с ВН использовались низкие дозы ГК в момент инициации терапии ГИБП, тем не менее позднее ГК были полностью отменены. У всех 3 больных достигнута клиническая ремиссия, новых необратимых органических поражений и обострения заболевания не зарегистрировано. Такая терапия обеспечила не только выраженный клинико-иммунологический эффект, но и возможность уменьшения пероральной дозы ГК и даже полного прекращения гормональной терапии, что согласуется с концепцией «Лечение до достижения цели» при СКВ. Кроме того, все пациентки находились под тщательным наблюдением ревматолога и обследовались раз в месяц. Достигнутую ремиссию у них удавалось поддерживать благодаря ежемесячным инфузиям БЛМ, которые проводились в клинике.

Заключение. Таким образом, анализ данных литературы и собственный опыт позволяют сделать несколько практических выводов:

4. Нестандартное лечение СКВ требует тщательного наблюдения пациента, которое проводится 1 раз в месяц при высокой активности, 1 раз в 3 мес при ее снижении и 1 раз в 6 мес при достижении низкой активности или ремиссии заболевания.

in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2013;31(4 Suppl 78): S75-81. Epub 2013 Oct 4.
25. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating

lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844. Epub 2013 Jun 5.
26. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed pati-

ents with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med*. 2017 Feb 2;4(1): e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182. eCollection 2017.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.11.2022/11.01.2022/15.01.2022

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.

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>
Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>
Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Морфологические особенности лобулярного панникулита при системной красной волчанке и дерматомиозите

Мусатов И.Д.¹, Раденска-Лоповок С.Г.^{1,2}, Егорова О.Н.³, Коломейчук А.А.³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье представлен обзор современных данных о морфологических особенностях лобулярного панникулита (Пн), ассоциированного с системной красной волчанкой (СКВ) и дерматомиозитом (ДМ). Дана клиническая и морфологическая характеристика Пн. Обсуждаются перспективы использования гистологического и иммуногистохимического методов для дифференциальной диагностики Пн при СКВ и ДМ. Как показал анализ опубликованных работ, специфические иммуноморфологические маркеры Пн отсутствуют. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения диагностики Пн.

Ключевые слова: панникулит; люпус-панникулит; дерматомиозит; гистология; иммуногистохимия.

Контакты: Игорь Дмитриевич Мусатов; igor.1095@gmail.com

Для ссылки: Мусатов ИД, Раденска-Лоповок СГ, Егорова ОН, Коломейчук АА. Морфологические особенности лобулярного панникулита при системной красной волчанке и дерматомиозите. Современная ревматология. 2022;16(1):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-84-90

Morphological features of lobular panniculitis in systemic lupus erythematosus and dermatomyositis

Musatov I.D.¹, Radenska-Lopovok S.G.^{1,2}, Egorova O.N.³, Kolomeichuk A.A.³

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical State University (Sechenov University), Moscow;

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹8, Trubetskaya street, building 2, Moscow 119991, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993,

Russia; ³34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

The article presents a review of current data on the morphological features of lobular panniculitis (PN) associated with systemic lupus erythematosus (SLE) and dermatomyositis (DM). The clinical and morphological characteristics of PN are presented. The prospects for the use of histological and immunohistochemical methods for the differential diagnosis of PN in SLE and DM are discussed. As the analysis of published works has shown, there are no specific immunomorphological markers of PN. Further research is needed to improve the diagnosis of PN.

Key words: panniculitis; lupus panniculitis; dermatomyositis; histology; immunohistochemistry.

Contact: Igor Dmitrievich Musatov; igor.1095@gmail.com

For reference: Musatov ID, Radenska-Lopovok SG, Egorova ON, Kolomeichuk A.A. Morphological features of lobular panniculitis in systemic lupus erythematosus and dermatomyositis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-84-90

Панникулит (Пн) — воспалительное заболевание с поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2]. На современном этапе проблема диагностики Пн связана в первую очередь с многообразием его клинических вариантов (табл. 1) и отсутствием единых критериев, что нередко становится причиной позднего выявления и неадекватного лечения заболевания. Зачастую Пн приводит к инвалидизации, в том числе пациентов мо-

лодого и среднего возраста, что указывает на актуальность его изучения.

Общепринятая классификация Пн не разработана. В настоящее время предлагается группировать Пн в соответствии с этиологией и морфологической картиной. В зависимости от преобладания воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септы) или жировых дольках (лобулы) выделяют соответственно септальный панникулит (СПн) и лобулярный панникулит (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать

Таблица 1. Клинико-морфологическая классификация Пн
Table 1. Clinical and morphological classification of PN

Вид	Тип	Гистоморфологические особенности	Клинический вариант
СПн	С васкулитом	Артериит, лейкоцитарный инфильтрат, деструктивный васкулит	Кожный/системный узелковый полиартериит, болезнь Бехчета
		Флебит, лейкоцитарный инфильтрат, деструктивный васкулит, тромбозы	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит, болезнь Бехчета
		Венулит терминального сосудистого русла, лейкоцитарные деструктивные инфильтраты	Лейкоцитокластический васкулит
	Без васкулита	Лимфоцитарный инфильтрат с примесью плазмочитов, признаки склеродермии в коже	Склеродерма-Пн
		Гранулемы глубоких слоев дермы	Липоидный некробиоз
		Гистиоциты, гигантские многоядерные клетки, эозинофилы	Узловатая эритема
		Эозинофилы, миксоидный отек, поражение фасции	Эозинофильный фасциит, синдром эозинофилии-миалгии
ЛПн	С васкулитом	Артериит, флебит, лимфоплазмочитарный инфильтрат, гиалиновый некроз	Подострый мигрирующий узелковый васкулит Вилановы –Пиньоля, люпус-Пн, Пн при ДМ
		Лимфогистиоцитарный инфильтрат, туберкулезные гранулемы в дольках с казеозным некрозом в центре, эпителиоидными клетками, лимфоцитами и клетками Пирогова–Лангханса	Индуративная эритема Базена
		Венулы, лепрозные гранулемы в клетчатке	Лепрозная узловатая эритема, феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра), нейтрофильный ЛПн
		Лимфогистиоцитарный инфильтрат, саркоидные гранулемы	Пн при болезни Крона
	Без васкулита	Лимфоцитарный инфильтрат с примесью лейкоцитов, гистиоцитов, гигантских многоядерных клеток, неспецифические макрофагальные гранулемы	Идиопатический ЛПн
		Склероз септ, фибробласты	Послелучевой Пн
		Соли Са, ураты, липонекроз	Кристаллический гистиоцитоз, Пн при подагре, травматический Пн
		Сосудистые тромбозы и склероз сосудов	Липодерматосклероз
		Саркоидные гранулемы	Подкожный саркоид
		Липонекроз, омыление адипоцитов	Дефицит α_1 -антитрипсина, синдром Свита
		Фагоцитоз, гистиоцитарная инфильтрация	Цитофагический гистиоцитарный Пн
		Поверхностный и глубокий периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, омыление адипоцитов	Панкреатический Пн
		Отсутствие воспалительных клеток, игольчатые кристаллы в адипоцитах	Холодовой Пн

с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания (см. табл. 1) [3–8].

Данные о распространенности Пн в популяции отсутствуют, но есть сведения о вариативности частоты Пн в различных регионах и ее зависимости от основного заболевания, являющегося этиологическим фактором поражения кожи и ПЖК [2, 3]. Пн часто ассоциируются с ревматическими заболеваниями (РЗ). СПн встречается у 8% больных системной склеродермией [9, 10], а также при болезни Бехчета как *erythema nodosum-like* [5]. ЛПн выявляется при дерматомиозите

(ДМ) в 10% случаев [9, 11], системной красной волчанке (СКВ) в 1–3% [4, 9], системных васкулитах в 1% [12].

Изменения общепринятых лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, как правило, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса, а не нозологическую принадлежность. Большое значение для верификации диагноза Пн имеет гистоморфологическое исследование, которое, по сути, представляет собой «золотой стандарт» диагностики заболевания, особенно лобулярных вариантов [6, 13, 14].

Возможно атипичное течение болезни со слабо выраженной клинико-лабораторной симптоматикой и отсутствием характерных морфологических признаков, что требует проведения иммуногистохимического (ИГХ) анализа. Этот метод играет важную роль в изучении морфогенеза различных заболеваний, в том числе РЗ. Оценка экспрессии клеточных маркеров, генов, рецепторов биологически активных веществ и цитокинов позволяет выявить клеточные взаимодействия в тканях и закономерности развития морфологических изменений при РЗ [15].

Дифференциальная диагностика узловатых поражений ПЖК нередко вызывает затруднения, особенно если эти поражения являются единственными симптомами дебюта заболевания при СКВ и ДМ.

Пн при СКВ

Пн, ассоциированный с СКВ (син. люпус-панникулит, Л-Пн; глубокая волчанка; волчаночный панникулит), — клиническая форма, которая может возникать до или после развития дискоидных очагов либо системных поражений.

Л-Пн характеризуется хроническим рецидивирующим течением с образованием глубоких подкожных узлов или бляшек, иногда возвышающихся над поверхностью кожи. Наиболее часто поражаются проксимальные части конечностей, особенно латеральные поверхности плеч и предплечий, туловище, лицо. Вовлечение нижних конечностей встречается редко. Типичным является диффузное багрового цвета болезненное уплотнение с возможным вскрытием и истечением маслянистой жидкости. При наличии дискоидных высыпаний обнаруживаются шелушение, фолликулярный гиперкератоз, атрофия, нарушения пигментации, телеангиоэктазии, изъязвления (последние встречаются в 28% случаев) [16–17].

Помимо типичной симптоматики, иногда наблюдаются атипичные признаки Л-Пн — изменения ПЖК молочных желез (люпус-мастит). В некоторых случаях выявляются периорбитальные симптомы, сопровождающиеся рубцеванием и изъязвлением [18]. К другим неспецифическим формам Л-Пн относятся: поражение околоушной жировой ткани и мочки ушной раковины, имитирующее бляшечную склеродермию; вовлечение кожи волосистой части головы с формированием очаговой алопеции; Пн на фоне гемодиализа, а также ассоциированный со множественными дерматофибромами или анетодермией, которая сопровождается гипертрихозом [19–23].

Волчаночный Пн может быть единственным проявлением заболевания либо сочетаться с симптомами дискоидной красной волчанки или СКВ. Частота ассоциации Л-Пн с дискоидной красной волчанкой весьма вариабельна. В трех крупных исследованиях она колебалась от 21,33 до 60% [16, 17, 24]. Подобная картина наблюдается при ассоциации Л-Пн с СКВ. Ее частота, по данным разных авторов, составляет от 10 до 42% [21–23]. Согласно российским клиническим рекомендациям и критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinic) 2012 г., Пн включен в число критериев диагностики СКВ [25, 26].

Безусловно, для верификации диагноза имеют значение данные иммунологического и гистологического исследований. В 1992 г. M.S. Peters и W.P. Su [27] предложили *морфологические диагностические критерии Л-Пн*, которые были подразделены на большие и малые. *Большие критерии*: гиалиновый некроз жировой ткани, лимфоцитарные агрегаты и

формирование лимфоидных фолликулов, перисептальный или лобулярный лимфоцитарный Пн, кальцификация. *Малые критерии*: изменения по типу дискоидной красной волчанки в рядом расположенных участках кожи, лимфоцитарное воспаление стенки сосудов, гиалинизация в субэпидермальной зоне, отложения муцина, гистиоциты и малые гранулемы, инфильтраты, состоящие из плазматических клеток и эозинофилов. По мнению авторов, два наиболее значимых гистологических признаках Л-Пн — это наличие лимфоцитарного инфильтрата в жировых долях и гиалиновый некроз жировой ткани. Другие исследователи считают важным обнаружение ядерной пыли в инфильтрате [8]. Гиалиновый некроз жировой долики имеет вид стекловидной эозинофильной массы и приводит к диффузной стекловидной атрофии жировой ткани.

C. Gonzalez-Cruz и соавт. [28] в течение 16 лет наблюдали 12 пациентов в возрасте 12–79 лет (средний возраст 53 года). Наиболее частыми клиническими проявлениями были болезненные эритематозные узелки и/или бляшки диаметром от 1 до 8 см, появлявшиеся в среднем за 2 мес до возникновения специфического симптомокомплекса СКВ. В 58% случаев выявлена липоатрофия. У 1 пациента определялись изъязвления и кальцинированные бляшки. Наиболее часто уплотнения локализовались в проксимальных отделах верхних конечностей (у 66% больных), реже — на голове и шее, туловище и в проксимальных отделах нижних конечностей.

Во всех биоптатах преобладал ЛПн с наличием гиалинового некроза. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфогистиоцитами и плазматическими клетками с единичными эозинофилами. Наблюдались ядерная пыль лимфоцитов (3 случая), признаки атипии в лимфоцитах (2), лимфоидные агрегаты, напоминающие лимфоидные фолликулы (4), интерстициальный муцин в дерме (6), гиалиноз субэпидермальной зоны (2), два последних признака типичны для Л-Пн [28]. Полученные данные соответствовали гистологическим критериям Пн при СКВ [27].

Преимущественную принадлежность волчаночного Пн к ЛПн подтвердили T. Wang и соавт. [29] при анализе 22 морфологических исследований. Интересные результаты представили C. Massone и соавт. [30], которые наблюдали 9 пациентов с Л-Пн. В 82% случаев Пн ассоциировался с поражением септ и наличием глубоких инфильтратов, в 73% — с отложением муцина и поражением эпидермиса. Подкожный инфильтрат во всех случаях состоял из лимфоцитов и в 91% случаев содержал примесь плазматических клеток. Лимфоидные фолликулы с реактивными зародышевыми центрами выявлялись у 45% больных. ИГХ-анализ у данной когорты пациентов показал преобладание α/β -Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов, в 80% образцов смешанных с В-лимфоцитами. Исследование гена Т-клеточного рецептора γ (TCR γ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердило поликлональную секрецию во всех наблюдениях.

В 2010 г. H.S. Park и соавт. [31] провели ИГХ-исследование у 17 больных СКВ с Пн. У 14 из них инфильтрат в дерме и ПЖК представлял собой смесь Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующих CD3 и CD20 с небольшим преобладанием Т-клеток. В 3 случаях субстрат состоял исключительно из Т-клеток. В 8 биоптатах обнаружен инфильтрат с превалированием цитотоксических лимфоцитов CD8+ над CD4+ хелперными Т-клетками. CD20-положительные В-клеточные лимфоидные фолликулы наблюдались у 9 из 17 больных.

С помощью ПЦР в 15 случаях была выявлена поликлональная перестройка гена TCR γ , тогда как в 2 — моноклональная реаранжировка TCR γ . Авторы подчеркивают, что преобладание CD8-лимфоцитов характерно для атипичной клинической картины заболевания. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями [30].

Несмотря на четкие морфологические критерии Л-Пн, нередко требуется дополнительное исследование биоптата кожи больных СКВ с применением реакции прямой иммунофлуоресценции. Методика позволяет выявить экспрессию IgA, IgM, IgG и компонентов комплемента C3, C1q в базальной мембране эпидермиса — так называемый тест волчаночной полоски, или тест дермоэпидермального стыка (ДЭС) [32]. Он используется для ранней верификации СКВ у пациентов без кожных проявлений. Однако подтверждение диагноза возможно лишь при наличии соответствующих клинических, иммунологических и инструментальных данных обследования.

V.V. Mysorekari и соавт. [33] проводили сравнительное изучение воспаленной и здоровой кожи у 215 пациентов с СКВ, различными васкулитами, дискоидной красной волчанкой и прочими дерматозами. Авторы описали три разных типа свечения: гомогенное, линейное и гранулярное. Гомогенное свечение, или свечение в виде широкой полосы, встречалось только при хронических атрофических или гипертрофических поражениях кожи, в то время как линейное (нитевидная полоса) — при острых эритематозных высыпаниях и в клинически нормальной коже у пациентов с СКВ. Гранулярный тип свечения выявлялся лишь у пациентов с СКВ, в том числе в непораженной коже. Интенсивность экспрессии в ДЭС зависела от стадии заболевания (обострение или ремиссия), наличия или отсутствия антител к двуспиральной ДНК и уровня комплемента. Аналогичные данные приводят R.D. Sontheimer и J.N. Gilliam [34].

Другие авторы оценивали результаты исследования биоптатов кожи без патологических изменений у 210 пациентов с СКВ, дискоидной красной волчанкой и здоровых лиц [31]. У больных СКВ с положительным тестом ДЭС отмечались более высокая лабораторная активность и более торпидное течение заболевания, чем при отрицательном результате данного теста [35].

В практике врача-интерниста, ревматолога, дерматолога, гистолога и других специалистов дифференциальная диагностика Л-Пн является сложной задачей. Сходные клинические и морфологические признаки встречаются при идиопатическом лобулярном панникулите (ИЛПн), ДМ, системной склеродермии, оссифицирующем миозите, панникулитоподобной Т-клеточной лимфоме и т. д.

Пн при ДМ

Первое описание этого варианта относится к 1924 г. В последние десятилетия данная ассоциация изучалась в небольшом числе исследований зарубежных и отечественных авторов [5, 9, 36, 37]. Вероятно, это объясняется редкостью манифестации ДМ с Пн — как правило, основная патология протекает субклинически и/или является гистологической находкой [38]. Согласно данным литературы, наиболее часто ЛПн наблюдается при ювенильном ДМ [39]. Причина развития Пн при ДМ, как и других вариантов Пн, не установлена. В 75% случаев Пн выявляется у женщин [9], он также встречается у детей [40]. Истинное клиническое и прогно-

стическое значение Пн при ДМ остается недооцененным, поскольку он имеет весьма широкий клинический диапазон — от едва заметного уплотнения ПЖК и блюдцеобразных очагов липоатрофии до глубокого, длительно заживающего инфильтративно-язвенного поражения, оставляющего после себя кальцификаты или грубые рубцовые изменения. Пн при ДМ локализуется в области ягодиц, бедер, живота и верхних конечностей, он не склонен к спонтанной ремиссии, как ЛПн и ИЛПн, но обычно хорошо поддается терапии, которая проводится по поводу основного заболевания [9].

Морфологическая картина Пн при ДМ представлена в единичных исследованиях и клинических наблюдениях. Так, M. Agias и соавт. [41] описали его гистологическую картину как ЛПн с лимфоплазмочитарным инфильтратом, некрозом жировой ткани и последующим фиброзом с кальцинированными участками. Аналогичные изменения выявлены и другими авторами [42, 43]. Однако A. Bisht и соавт. [44] расценили поражение жировой ткани как СПн.

A. Santos-Briz и соавт. [45] описали 18 пациентов с сочетанным вовлечением в воспалительный процесс жировых долек и септ. В активных очагах поражения инфильтрат находился в основном в жировой клетчатке и состоял из большого количества лимфоцитов в ранних очагах поражения и преимущественно гистиоцитарных элементов в более поздних очагах. В 61% случаев плазматические клетки в различном количестве располагались вокруг лимфоцитарных агрегатов. Септальный компонент, обнаруженный у 94,4% больных, характеризовался выраженным в различной степени утолщением и склерозом коллагеновых пучков соединительной ткани ПЖК. Поствоспалительные изменения кожи и ПЖК были представлены некрозом жировой дольки с небольшим инфильтратом или без него и диффузными эозинофильными стекловидными остатками некротизированных адипоцитов. Лимфоидные агрегаты с образованием зародышевого центра наблюдались в 4 случаях в перегородках или на периферии жировых долек, в которых присутствовали небольшие скопления CD20+ В-лимфоцитов, преимущественно на периферии лимфоидных агрегатов. Другие морфологические признаки включали кальцификацию (n=9), лимфоцитарный васкулит и римминг (n=6), изменения границы раздела вакуолярной дегенерации вдоль ДЭС (n=5), ядерную пыль в инфильтрате (n=3), оссификацию (n=1) и тромбоз (n=1) вен среднего калибра.

Морфологические проявления при Пн, ассоциированном с ДМ, необходимо дифференцировать с изменениями в ПЖК при СКВ. Это особенно важно при выявлении ядерной пыли, лимфоцитарного продуктивно-деструктивного васкулита и фолликулоподобных структур в инфильтрате (см. табл. 1, 2). Данные признаки более характерны для волчаночного процесса, а фолликулоподобные структуры с герминативными центрами часто встречаются при РЗ (ревматоидный артрит, ДМ, СКВ) в стадии обострения (см. табл. 2).

В настоящее время опубликованы лишь единичные результаты ИГХ-исследований при ДМ [43, 45, 46]. A. Santos-Briz и соавт. [45] наблюдали 7 пациентов с Пн при ДМ, у которых лимфоцитарный инфильтрат состоял в основном из Т-лимфоцитов с небольшим преобладанием CD4+ клеток над CD8+. Зрелые плазматические клетки, экспрессировавшие CD79a и CD138, являлись основной клеточной популяцией в 2 случаях. Небольшие агрегаты CD123+ плазматических дендритных клеток (ПДК) определялись в инфильт-

Таблица 2. Сравнительная характеристика гистологических и ИГХ- признаков Пн при ДМ и Л-Пн
Table 2. Comparative characteristics of histological and IHC signs of PN in DM and lupus PN

Характеристика		ДМ	Л-Пн
ИГХ-признаки	CD123+	+	+
	CD4+	Преобладают	Не выражено
	CD8+	Не выражено	Преобладают
	CD20+	+	+
	Положительный дермоэпидермальный тест с выявлением C ₃ -компонента комплемента, IgG, IgM	Нехарактерно	Характерно
Гистологические признаки	Воспаление лобул	+	+
	Васкулиты	+	+
	Ядерная пыль	Нехарактерно	Характерно
	Лимфоидные фолликулы с реактивным центром	Нехарактерно	Характерно
	Некроз жировой ткани	+	+
	Гиалиновый некроз	Нехарактерно	Характерно
	Кальцинаты	+	Нехарактерно
	Воспаление септ	+	+
	Инфильтраты, состоящие из плазматических клеток и эозинофилов	Нехарактерно	Характерно
	Инфильтраты с преобладанием гистиоцитов и лимфоцитов	+	Нехарактерно

рате во всех наблюдениях. Аналогичные данные приводят и другие исследователи [45, 46].

Таким образом, анализ работ, посвященных изучению Пн при СКВ и ДМ, позволяет отметить схожесть его клинических и гистологических проявлений при этих состояниях (см. табл. 2). К сожалению, попытки определить специфичный ИГХ-маркер для каждой нозологии не увенчались успехом. В настоящее время применение этого метода представляет больше научный, нежели практический интерес, так как позволяет оценить экспрессию молекул различных цитокинов. Данные, полученные в ходе таких исследований, могут быть использованы при разработке принципиально новых схем лечения.

Для субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в активации макрофагов, в частности ПДК, маркером связывания с CD4+ и CD8+ клетками является молекула интерлейкина (ИЛ) 3а (вариант рецептора для ИЛ3). ИЛ3а также способствует выработке интерферонов (ИФН) 1 типа, к которым относятся ИФН α и β . Эти цитокины, в свою очередь, усиливают экспрессию молекул большого класса гистосовместимости 1 и 2, активируют НК-клетки, а также стимулируют превращение незрелых дендритных клеток в зрелые, оказывают пролиферативное и антипролиферативное влияние на CD4+, CD8+ лимфоциты [47]. Описано доминирование CD4+ при Пн с ДМ и CD8+ при Л-Пн, что может указывать на существование факторов, влияющих на превалирование того или иного типа клеток (см. табл. 2) [47].

Увеличенная экспрессия CD123 при СКВ взаимосвязана с повышенным уровнем ИЛ3 [48]. При этом блокировка генов или рецепторов к ИЛ3 снижает экспрессию ИФН α , но

не подавляет ее полностью. Это позволяет предположить, что в активации генов ИФН α участвует не только ИЛ3 [49]. К тому же супернатант от Т-клеток, активированных CD3/CD28, способен стимулировать продукцию ИФН α плазматическими клетками как у больных СКВ, так и у здоровых доноров [48]. Данная взаимосвязь способствует возникновению клинических проявлений, и, вероятно, блокировка ИФН α и ИЛ3а будет оказывать положительный терапевтический эффект у таких больных.

Сравнительный анализ биоптатов кожи позволил установить количественное преобладание CD123+ ПДК в дерме при СКВ и в эпидермисе при ДМ (см. табл. 2) [50]. Учитывая схожую морфологическую и ИГХ-картину, можно предположить, что в случае поражения ПЖК имеются общие патогенетические звенья развития Пн при данных заболеваниях.

Заключение

Таким образом, анализируя морфологическую картину ПЖК, необходимо в первую очередь обращать внимание на преимущественную локализацию патологических изменений (в септах или дольках жировой ткани), наличие или отсутствие васкулита и характер инфильтрата. Нередко, особенно в дебюте заболевания, отмечаются перекрестные гистологические и ИГХ-признаки СКВ и ДМ, что затрудняет верификацию диагноза. Требуется дальнейшие исследования этих вариантов ЛПн для определения его специфичных ИГХ-маркеров, что будет способствовать более глубокому пониманию патогенеза и разработке новых методов лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. Вкн: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. С. 399-410.
[Verbenko EV. Spontaneous panniculitis. In: Skripkin Yu R, editor. *Kozhnye i venericheskie*

bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei [Skin and venereal diseases. A guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 1995. P. 399-410. (In Russ.)].
2. Diaz CC, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol*. 2000 Dec;22(6):530-49.

doi: 10.1097/00000372-200012000-00009.
3. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):163-83; quiz 184-6. doi: 10.1067/mjd.2001.114736.
4. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad*

- Dermatol.* 2001 Sep;45(3):325-61; quiz 362-4. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
5. Wick MR. Panniculitis: A summary. *Semin Diagn Pathol.* 2017 May;34(3):261-72. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004. Epub 2016 Dec 27.
6. Caputo V, Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Apr;153(2):194-207. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05845-X. Epub 2017 Dec 15.
7. Егорова ОН, Белов БС. Паникулиты в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum.* 2020;22(7):78-83. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in the practice of dermatovenerologist and internist. *Consilium Medicum.* 2020;22(7):78-83. (In Russ.)].
8. Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, et al. Lever's histopathology of the skin. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. P. 952-1009.
9. Hansen CB, Callen JP. Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther.* Jul-Aug 2010;23(4):341-9. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01334.x.
10. Binesh VG, Krishnan J, Asokan N, Ajithkumar K. Systemic sclerosis presenting as lobular panniculitis. *Indian Dermatol Online J.* 2012 Sep;3(3):222-4. doi: 10.4103/2229-5178.101830.
11. Hasegawa A, Shimomura Y, Kibune N, et al. Panniculitis as the initial manifestation of dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Clin Exp Dermatol.* 2017 Jul;42(5):551-3. doi: 10.1111/ced.13128. Epub 2017 May 22.
12. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-48. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for takayasu's arteritis: a focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(5):536-48. (In Russ.)].
13. Velter C, Lipsker D. Cutaneous panniculitis. *Rev Med Interne.* 2016 Nov;37(11):743-50. doi: 10.1016/j.revmed.2016.05.008. Epub 2016 Jun 16.
14. Раденска-Лоповок СГ, Егорова ОН, Белов БС и др. Идиопатический лобулярный паникулит: клинико-морфологические корреляции. Архив патологии. 2019; 81(3):37-44. [Radenska-Lopovok SG, Egorova ON, Belov BS, et al. Idiopathic lobular panniculitis: clinical and morphological correlations. *Arkhiv patologii.* 2019;81(3):37-44. (In Russ.)].
15. Lin F, Prichard J. Handbook of practical immunohistochemistry: Frequently asked questions. New York: Springer Science+ Business Media; 2015. P. 17-31.
16. Winkelmann RK, Peters MS. Lupus panniculitis. *Dermatology update.* New York: Elsevier; 1982. P. 135-52.
17. Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol.* 1999 Jan;26(1):68-72.
18. Sudhakar P, Shah GV, Saponara F, et al. Central retinal artery occlusion secondary to orbital inflammation in lupus erythematosus profundus. *J Neuroophthalmol.* 2012 Mar;32(1):93-4. doi: 10.1097/WNO.0b013e31823f8548.
19. Lueangarun S, Subpayasarn U, Tempark T. Distinctive lupus panniculitis of scalp with linear alopecia along Blaschko's lines: a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2019 Feb; 58(2):144-50. doi: 10.1111/ijd.14155. Epub 2018 Aug 3.
20. Navarro-Trivico FJ, Ortego Centeno N. Linear lupus panniculitis of the scalp with good response to thalidomide. *Lupus.* 2019 Oct;28(11):1380-2. doi: 10.1177/0961203319873703. Epub 2019 Sep 10.
21. Rangel LK, Villa-Ruiz C, Lo K, et al. Clinical Characteristics of Lupus Erythematosus Panniculitis/Profundus: A Retrospective Review of 61 Patients. *JAMA Dermatol.* 2020 Nov 1;156(11):1264-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2797.
22. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic correlation. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Apr; 153(2):216-29. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05929-1. Epub 2018 Jan 24.
23. Fraga J, Garcna-Dnez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin.* 2008 Oct; 26(4):453-63, vi. doi: 10.1016/j.det.2008.06.002.
24. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus (panniculitis) profundus: a classic revisited commentary and report of 22 cases. *Hawaii Med J.* 1982 Nov;41(11):394-7.
25. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-36. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. S. 113-36].
26. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics. American College of Rheumatology index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):373-6.
27. Peters MS, Su WP. Eosinophils in lupus panniculitis and morphea profunda. *J Cutan Pathol.* 1991 Jun;18(3):189-92. doi: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb00151.x.
28. Gonzalez-Cruz C, Aparicio Espacol G, Ferrer Fabrega B, et al. Lupus panniculitis: Clinicopathological features of a series of 12 patients. *Med Clin (Barc).* 2018 Dec 14; 151(11):444-9. doi: 10.1016/j.medcli.2018.06.024. Epub 2018 Aug 25.
29. Wang T, Li X, Liu YH, et al. Lupus erythematosus panniculitis: clinical and histopathological analysis of 22 cases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2011 Oct;33(5):525-8.
30. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005 Jul;32(6):396-404. doi: 10.1111/j.0303-6987.2005.00351.x.
31. Park HS, Choi JW, Kim BK, Cho KH. Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. *Am J Dermatopathol.* 2010 Feb;32(1):24-30. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181b4a5ec.
32. Лиля АМ, Мазуров ВИ, Лапин СВ и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки. Современная ревматология. 2018;12(3):34-9. [Lila AM, Mazurov VI, Lapin SM, et al. Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):34-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-3-34-39.
33. Mysorekar VV, Sumathy TK, Shyam Prasad AL. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. *Indian Dermatol Online J.* May-Jun 2015;6(3):172-80. doi: 10.4103/2229-5178.156386.
34. Sontheimer RD, Gilliam JN. A reappraisal of the relationship between subepidermal immunoglobulin deposits and DNA antibodies in systemic lupus erythematosus: a study using the Crithidia luciliae immunofluorescence anti-DNA assay. *J Invest Dermatol.* 1979 Jan;72(1):29-32. doi: 10.1111/1523-1747.ep12530158.
35. Carvalho MF, Coelho RA. Lupus band test: diagnostic value in disseminated lupus erythematosus. *Acta Med Port.* Sep-Oct 1991; 4(5):242-8.
36. Carroll M, Mellick N, Wagner G. Dermatomyositis panniculitis: a case report. *Australas J Dermatol.* 2015 Aug;56(3):224-6. doi: 10.1111/ajd.12172. Epub 2014 Apr 1.
37. Антелави ОА, Егорова ОН, Белов БС и др. Паникулит при дерматомиозите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):227-32. [Antelava OA, Egorova ON, Belov BS, et al. Panniculitis in dermatomyositis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(2):227-32. (In Russ.)].
38. Solons R, Cortes J, Selva A, et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2002 May; 46(5 Suppl):S148-50. doi: 10.1067/mjd.2002.107491.
39. Rivas OMM, Villa VA, Lara GL, et al. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Jul;40(5):574-5. doi: 10.1111/ced.12576. Epub 2015 Feb 16.
40. Salman A, Kasapcopur O, Ergun T, et al. Panniculitis in juvenile dermatomyositis: Report of a case and review of the published work. *J Dermatol.* 2016;43(8):951-3.
41. Arias M, Hernandez MI, Cunha LG, Kien MC, Abeldaco A. Panniculitis in a patient with dermatomyositis. *An Bras Dermatol.* Jan-Feb 2011;86(1):146-8. doi: 10.1590/s0365-

- 05962011000100023.
42. Azevedo PO, Castellen NR, Salai AF, et al. Panniculitis associated with amyopathic dermatomyositis. *An Bras Dermatol*. Jan-Feb 2018;93(1):119-21. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186597.
43. Calle A, La Fe P. Dermatomyositis panniculitis: A case series and review of the literature. *JAAD* 2018;104(79):3. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.445
44. Bisht A, Parajuli N, Vaidya M, Tiwari S. Panniculitis as an Initial Presentation of Dermatomyositis: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020 Mar;58(223):181-4. doi: 10.31729/jnma.4827.
45. Santos-Briz A, Calle A, Linos K, et al. Dermatomyositis panniculitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Aug;32(8):1352-9. doi: 10.1111/jdv.14932. Epub 2018 Mar 27.
46. Pinto AS, Santos FC, Dinis SP, et al. Painful erythematoviolaceous nodules in dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1573-4. doi: 10.1093/rheumatology/keaa455.
47. Хаитов РМ. Иммунология: структура и функции иммунной системы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. С. 155-60. [Haitov RM. *Immunologiya: struktura i funktsii immunnnoi sistemy* [Immunology: structure and function of the immune system]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 155-60].
48. Oon S, Monaghan K, Ng M, et al. A potential association between IL-3 and type I and III interferons in systemic lupus erythematosus. *Clin Transl Immunology*. 2019 Dec 24;8(12):e01097. doi: 10.1002/cti2.1097. eCollection 2019.
49. Leonard D, Eloranta ML, Hagberg N, et al. Activated T cells enhance interferon-production by plasmacytoid dendritic cells stimulated with RNA-containing immune complexes. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1728-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208055. Epub 2015 Oct 22.
50. McNiff JM, Kaplan DH. Plasmacytoid dendritic cells are present in cutaneous dermatomyositis lesions in a pattern distinct from lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 2008 May;35(5):452-6. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00848.x. Epub 2007 Nov 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.10.2021/19.12.2021/22.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной исследовательской работы «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (ИКБРС 0397-2020-0006).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №0397-2020-0006 «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connective tissue diseases».

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

Мусатов И.Д. orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1640-5227>

Раденска-Лоповок С.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Коломейчук А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4530-8717>

Методы лучевой диагностики как инструмент мониторинга аксиального спондилоартрита в реальной клинической практике

Дубинина Т.В., Демина А.Б.

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

В статье обобщены данные литературы об использовании рентгенографии и магнитно-резонансной томографии с целью мониторинга аксиального спондилоартрита в реальной клинической практике.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; мониторинг; рентгенография; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Дубинина ТВ, Демина АБ. Методы лучевой диагностики как инструмент мониторинга аксиального спондилоартрита в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2022;16(1):91–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-91-96

Radiologic methods as a tool for monitoring axial spondyloarthritis in real clinical practice

Dubinina T.V., Demina A.B.

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

The article summarizes literature data on the use of radiography and magnetic resonance imaging to monitor axial spondyloarthritis in real clinical practice.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiological axial spondyloarthritis; monitoring; radiography; Magnetic resonance imaging.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Dubinina TV, Demina AB. Radiologic methods as a tool for monitoring axial spondyloarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):91–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-91-96

Ревматические заболевания (РЗ) оказывают негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни, физическое функционирование и продолжительность жизни пациентов. Однако при своевременно начатом лечении большинства тяжелых последствий можно избежать или по крайней мере значительно их уменьшить. Решающее значение для повышения эффективности современных методов терапии имеют совершенствование диагностики РЗ и объективного контроля за состоянием пациентов в процессе наблюдения [1]. Стратегия лечения до достижения цели (Treat to Target, T2T), которая первоначально была разработана и внедрена при сахарном диабете и артериальной гипертензии, в дальнейшем была поддержана ревматологическим сообществом [2]. Принцип T2T, направленный на улучшение исходов заболевания за счет достижения заранее определенных целей терапии, нашел применение сначала при ревматоидном артрите, а затем при ряде других РЗ, в том числе при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) [3].

АксСпА, включающий анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся хронической болью в спине, функциональными и структурными изменениями, возникающими

преимущественно в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и/или позвоночнике, а также различными внеаксиальными (артрит, энтезит и дактилит) и внескелетными (передний увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника) проявлениями [3, 4]. В соответствии с концепцией T2T основной целью терапии аксСпА является клиническая ремиссия или неактивное заболевание, которые определяются как отсутствие клинических и лабораторных признаков активности болезни [5]. Хотя индукция и поддержание клинической ремиссии имеют большое значение, бывает недостаточно ориентироваться только на симптомы при оценке ответа на терапию и принятии решения об изменении тактики лечения с целью уменьшения или предотвращения структурных повреждений. Необходим постоянный мониторинг, включающий применение валидированных индексов оценки активности аксСпА и функционального состояния пациентов, а также методов визуализации.

Мировой опыт свидетельствует о том, что при мониторинге любого показателя больной начинает уделять больше внимания своему здоровью, старается не провоцировать осложнения заболевания, т. е. становится более ответственным [6]. Помимо этого, в ряде работ было отмечено, что активное ведение пациентов с хроническими заболеваниями

ассоциируется с высокой эффективностью терапии и благоприятным прогнозом [7]. По данным И.З. Гайдуковой и соавт. [7], дистанционный мониторинг активности аксСпА с применением электронной карты опроса и телефонного контакта 1 раз в 4 нед сопровождался большей приверженностью больных лечению и его лучшими результатами.

Согласно рекомендациям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), к основным инструментам мониторинга аксСпА относятся опросники, которые позволяют оценить уровень боли, активности заболевания и функциональное состояние самим пациентом, а также параметры, определяемые врачом: количество болезненных энтезисов, припухших и болезненных суставов, подвижность позвоночника [8]. В рекомендациях, разработанных российскими экспертами, подробно изложены и обсуждены все основные индексы, применяемые при АС в клинической практике [9]. Однако в них не освещены методы визуализации, необходимость и частота их использования как для диагностики, так и для мониторинга заболевания.

Несмотря на широкое и длительное применение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с целью уточнения диагноза аксСпА и контроля эффективности его терапии, вопрос о частоте их назначения в динамике остается открытым. Это обусловлено тем, что использование любого инструментального метода обследования должно быть обосновано с точки зрения соотношения риска и пользы для пациента, а также финансовых затрат на его проведение.

Обновленные рекомендации ASAS-EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению аксСпА состоят из 5 основополагающих принципов и 13 тезисов по ведению всей группы пациентов, независимо от наличия рентгенологического сакроилиита (СИ) [10]. Отличием рекомендаций, разработанных и опубликованных в 2019 г. экспертами ACR (American College of Rheumatology) в содружестве с членами Консорциума по исследованию и лечению спондилоартрита (Spondyloarthritis Research and Treatment Network, SPARTAN) и Американской ассоциации спондилитов (Spondylitis Association of America, SAA), является раздельный подход к лечению пациентов с активным и клинически стабильным АС и нр-аксСпА [11]. По мнению европейских экспертов, мониторинг аксСпА должен включать анализ жалоб, клиническое обследование, оценку результатов лабораторных анализов и контроль с помощью методов визуализации. При этом частота мониторинга определяется индивидуально в зависимости от симптомов, имеющих на момент осмотра, степени активности заболевания и проводимого лечения [10]. Однако и в том, и в другом руководствах даны подробные комментарии, касающиеся назначения методов визуализации с целью диагностики и мониторинга аксСпА.

Структурное повреждение позвоночника и суставов, прежде всего КПС, является одним из основных исходов аксСпА, приводящих к функциональным ограничениям и инвалидности, что подчеркивает важность рентгенологической оценки [12]. Согласно рекомендациям ASAS-EULAR 2016 г. [10], целесообразность проведения обзорной рентгенографии таза в прямой проекции обосновывается необходимостью оценки состояния КПС, так как наличие СИ входит в критерии диагноза АС [13], а также низкой стоимостью и доступностью метода. В случае выявления досто-

верных признаков СИ (двусторонних или односторонних изменений в КПС соответственно II или $\geq$ III стадии по Kellgren–Lowrence [14]) дальнейший рентгенологический мониторинг активности и функциональных возможностей, а также эффективности лечения неинформативен [10]. С нашей точки зрения, несмотря на низкую чувствительность и специфичность обзорной рентгенографии таза, у пациентов с подозрением на аксСпА она может использоваться для контроля за его прогрессированием в АС. Опираясь на данные М. Dougados и соавт. [15], можно предположить, что с этой целью наиболее рационально ее назначать HLA-B27-позитивным пациентам, имеющим активный СИ, установленный при МРТ, и высокий уровень СРБ, в связи с более высокой скоростью появления у них структурных повреждений в области КПС. Напротив, рентгенограммы позвоночника дают важную информацию о наличии синдесмофитов и о скорости прогрессирования аксСпА на индивидуальном уровне, поскольку существующие структурные изменения увеличивают риск дальнейшей костной пролиферации [16, 17]. Однако мониторинг аксСпА с помощью последовательных рентгенограмм позвоночника имеет ограниченную ценность из-за очень медленного развития синдесмофитов у большинства пациентов [10].

В ряде длительных проспективных исследований было отмечено, что активность заболевания оказывает значительное влияние на его прогрессирование: при повышении ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) на 1 единицу скорость прогрессирования увеличивается на 0,7 единицы mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) в течение следующих 2 лет [16, 17]. При аксСпА нарушение подвижности позвоночника может быть следствием как необратимых, так и обратимых его повреждений, вызванных воспалением. Р. Carvalho и соавт. [18], проанализировав данные 644 больных ранним аксСпА, обнаружили связь между отдельными компонентами индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) и ASDAS-СРБ, активным спондилитом, определенным при МРТ. Боковое сгибание в поясничном и ротация в шейном отделах позвоночника, а также расстояние от козелка до стены были связаны со значениями mSASSS. Таким образом, исходя из медленной скорости прогрессирования аксСпА у большинства пациентов, рентгенография костей таза и позвоночника в динамике должна проводиться не чаще 1 раза в 2 года [10, 11]. При этом, по нашему мнению, максимальная польза от обследования будет получена у пациентов с персистирующей высокой активностью заболевания, активным СИ и/или спондилитом по данным МРТ, имеющих ограничения движений в позвоночнике по оценке BASMI.

Поражение КПС является одним из первых и основных диагностических признаков аксСпА, но не приоритетным показателем прогноза развития функциональных нарушений. На обзорной рентгенограмме таза в прямой проекции, помимо КПС, оцениваются тазобедренные суставы (ТБС) [14]. Наличие коксита указывает на неблагоприятный прогноз у пациентов с аксСпА, поскольку при вовлечении ТБС ускоряется рентгенологическое прогрессирование и утяжеляется течение заболевания, а нарушение функции суставов приводит к быстрой потере трудоспособности и инвалидизации пациентов [19, 20]. Результаты многоцентрового ис-

следования свидетельствуют о том, что в России более чем у половины больных АС (56%) выявлялись боль и ограничение функции ТБС [21]. Одними из основных факторов риска развития коксита считаются задержка диагностики, мужской пол и ювенильное начало аксСпА [20]. Рентгенологические изменения в ТБС, такие как концентрическое сужение суставной щели и своеобразная костная пролиферация в виде формирования остеофитов на границе перехода бедренной головки в шейку бедренной кости, могут возникать уже на начальных стадиях коксита, в большинстве случаев процесс носит двусторонний характер [22]. Еще одна рентгенологическая особенность коксита при аксСпА — «грибовидная деформация» головки бедренной кости (ГБК): на фоне длительного воспаления ГБК сохраняют нормальную шаровидную форму, однако по краю суставной поверхности формируются остеофиты, закругленные снаружи, напоминающие шляпку гриба [14]. В ранее опубликованных работах было отмечено, что при АС первые рентгенологические признаки поражения ТБС развиваются в среднем через 5–10 лет после начала заболевания [20, 23]. При этом не всегда прослеживается взаимосвязь клинических проявлений коксита с его рентгенологическим прогрессированием [24].

Учитывая риск ранней инвалидизации пациентов с поражением ТБС, российской экспертной группой по изучению спондилоартритов (ЭксПА) был предложен термин «быстропрогрессирующий коксит» как независимый критерий, позволяющий инициировать терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) даже при отсутствии высокой активности АС. По мнению экспертов, термин «быстропрогрессирующий коксит» должен отражать увеличение индекса BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index-hip) на 1 единицу в год [25]. Позже дефиниция быстропрогрессирующего коксита была уточнена — изменение показателя суммарной стадии рентгенологического коксита (срК) $\geq 1,0$ в год [26]. В настоящее время общепринятые рекомендации по мониторингу коксита, в том числе с использованием инструментальных методов, не разработаны. Тем не менее анализ данных литературы позволяет рекомендовать проведение рентгенографии костей таза не реже 1 раза в год пациентам с аксСпА, имеющими срК от 0,5 до 1,0, с целью контроля структурных изменений ТБС и коррекции терапии. При этом сохранение срК $> 0,5$ через год наблюдения требует усиления терапии и назначения ГИБП независимо от активности заболевания [26].

Следует отметить, что для достоверности оценки структурных изменений не рекомендуется использовать отдельные косые снимки КПС, а также рентгенограммы с отведением ТБС, так как общепринятые диагностические критерии СИ и коксита были разработаны только для переднезадней проекции, а дополнительные обследования увеличивают лучевую нагрузку [14].

Высокая информативность МРТ как метода выявления СИ, продемонстрированная в нескольких крупных исследованиях, определила ее включение в классификационные критерии аксСпА и широкое применение в клинической практике [27–29]. МРТ позволила визуализировать изменения костной ткани, которые не выявлялись рентгенологически: остеит и жировую дистрофию (дегенеративные изменения, являющиеся следствием воспалительного процесса). В 2009 г. в соответствии с консенсусным мнением экспертов ASAS были определены основные правила проведения МРТ

и интерпретации активных воспалительных изменений (ВИ) в КПС [27]. Для выявления активных ВИ (остеит) рекомендуется использовать T2-взвешенный режим с обязательным подавлением жировой ткани (STIR и T2 fat-saturated, T2 Fat Sat), а для поствоспалительных изменений (эрозии, склероз, анкилоз и жировая перестройка костной ткани) — T1-взвешенный режим. Обязательным условием подтверждения достоверности СИ является выявление очагов воспаления в субхондральных отделах крестца и подвздошных костей в проекции КПС как минимум на 2 последовательных срезах или не менее 2 очагов воспаления на 1 срезе [30]. Наиболее информативно сканирование на томографе с напряженностью магнитного поля от 1,0 до 1,5 Т (матрица 512×512) в полукоронарной плоскости, которая считается основной, с толщиной среза не более 4 мм. Дополнительно применяется полуаксиальная плоскость. Срезы в этой плоскости позволяют уточнить и дополнить сведения, полученные на косых коронарных срезах, в частности четко визуализировать пресакральные сосуды, сигнал от которых может ошибочно трактоваться как очаг воспаления [31]. Необходимо подчеркнуть, что наличие только синовита КПС, капсулита или энтезита без остеита может быть признаком активного СИ, но не является достаточным критерием для его подтверждения [8]. Позже в нескольких исследованиях сообщалось, что ложноположительные активные ВИ в КПС, соответствующие определению ASAS, могут наблюдаться у 20–40% здоровых лиц, а также у пациентов с неспецифической болью в спине. Эти данные послужили поводом для пересмотра и переоценки рабочей группой ASAS-MPT ранее утвержденного определения МРТ-СИ. В результате эксперты пришли к следующим выводам: наличие остеита в 4 квадрантах КПС или на 3 последовательных срезах оптимально для определения активного СИ, тогда как обнаружение эрозии в 3 квадрантах или на 2 последовательных срезах либо выявление жировой дистрофии в 5 квадрантах или на 3 последовательных срезах согласуется с достоверными структурными изменениями в КПС, типичными для аксСпА [32]. Но, как было подчеркнуто, полученные данные требуют дальнейшего подтверждения.

Значение МРТ КПС для мониторинга прогрессирования аксСпА и эффективности лечения в реальной клинической практике до конца неясно. Это обусловлено недостаточной доказательной базой использования МРТ в качестве предиктора ответа на лечение, ее существенной стоимостью и нередко отсутствием широкой доступности. Вместе с тем в нескольких клинических исследованиях было показано, что ответ на лечение ГИБП может быть более высоким у пациентов с выраженными МРТ-ВИ в КПС [33, 34]. Это позволяет предположить, что МРТ-ВИ могут быть таким же чувствительным предиктором ответа на лечение, как и уровень СРБ, особенно у пациентов с исходно нормальными острофазовыми показателями воспаления. У данной категории больных, при условии сохранения клинических признаков активности заболевания на фоне проводимой терапии, использование МРТ КПС для оценки динамики ВИ возможно и оправданно.

Целесообразность последовательного повторения МРТ КПС и изменения терапевтического подхода при сохранении остаточных МРТ-ВИ в процессе лечения окончательно не подтверждена. В обновленных рекомендациях ACR, SAA и SPARTAN больным с АС и нр-аксСпА, получающим

ГИБП и имеющим клинически нечетко определенную степень активности, условно рекомендуется проводить МРТ КПС для решения вопроса о дальнейшем лечении. В то же время нерационально проводить МРТ КПС, когда клиническая и лабораторная активность заболевания явно высокая или постоянно стабильная, а также когда результаты МРТ не повлияют на тактику терапии [11].

МРТ позвоночника, как и КПС, позволяет обнаружить активные ВИ в телах позвонков задолго до появления характерных для аксСпА повреждений на стандартной рентгенограмме. Для диагностики изменений позвоночника используются те же МР-режимы, что и для исследования КПС. Чаще всего активные или хронические изменения визуализируются в области передних и/или задних углов тел позвонков, но в некоторых случаях могут поражаться межпозвоночный диск и прилежащие к нему субхондральные отделы тел позвонков (спондилодисцит), а также остистые отростки [8]. МРТ позвоночника в настоящее время не входит в критерии аксСпА. Хотя в ряде исследований было продемонстрировано, что характерные МРТ-ВИ в позвоночнике нередко выявляются у пациентов с ранним аксСпА при отсутствии МР-признаков поражения КПС. Данный факт подчеркивает потенциал МРТ позвоночника как метода ранней диагностики заболевания [35, 36]. Помимо этого, все больше данных свидетельствует о перспективности диагностики нр-аксСпА с помощью МРТ грудного отдела позвоночника, информативность которой соответствует результатам обследования всех отделов позвоночника [37]. Следует подчеркнуть, что для установления достоверности спондилита в рамках аксСпА должно быть выявлено определенное число очагов воспаления в типичных для этого заболевания локализациях. В недавнем исследовании было показано, что наличие на МРТ ≥ 5 очагов ВИ в передних углах тел позвонков или ≥ 5 очагов жировой дистрофии можно считать более чувствительным признаком аксСпА, чем обнаружение ≥ 3 ВИ [38].

В комментариях к рекомендациям ASAS-EULAR 2016 г. позвоночника обсуждается проведение МРТ для определения активности заболевания у пациентов с более поздними стадиями [10]. Данной стратегии предлагают придерживаться и американские эксперты, указавшие в рекомендациях отдельным пунктом, что у больных АС с сохраняющейся клинической активностью заболевания на фоне терапии ГИБП возможно выполнение МРТ позвоночника с целью мониторинга активности и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения, тогда как пациентам со стабильной клинико-лабораторной активностью заболевания данное обследование не рекомендуется [11].

Использование МРТ ТБС для диагностики и мониторинга коксита не анализировалось ни в европейских, ни в американских рекомендациях. Однако в нескольких зарубежных и отечественных работах было показано, что МРТ-признаки поражения ТБС нередко определяются при АС. Так, по данным Z.G. Huang и соавт. [39], наблюдавших 58 пациентов с АС в течение 3 лет, МРТ-изменения в области ТБС выявлялись в 74,1% случаев. Выпот в сустав зарегистрирован у 62,9% больных, остеит — у 30,2%, а жировая дистрофия в области ГБК — у 24,1%, эрозивные изменения костей — у

27,6%, сужение суставного пространства — у 3,4% и энтезит — у 19,0%. При этом МРТ-признаки обнаружены у всех больных с жалобами на боль в ТБС и/или рентгенологическими изменениями. Авторы пришли к заключению, что процент поражения ТБС по данным МРТ значительно выше, чем можно было предполагать на основании анализа жалоб пациентов, клинического обследования и рентгенограмм. Сходные данные были получены Е.М. Агафоновой и соавт. [24, 26], которые подтвердили, что МРТ является более чувствительным методом выявления коксита, чем рентгенография и клиническое обследование. Учитывая высокий процент вовлечения ТБС при аксСпА, вопрос о необходимости проведения МРТ ТБС в динамике подлежит тщательному анализу и экспертному обсуждению. Наличие таких факторов риска развития коксита, как ювенильное начало или появление клинических и/или рентгенологических признаков поражения ТБС в первые 2 года заболевания, может обосновывать назначение МРТ с частотой 1 раз в год с целью мониторинга его прогрессирования и оценки эффективности лечения.

Таким образом, в настоящее время не разработано общепринятых подходов к мониторингу аксСпА с использованием лучевых методов. Тем не менее на основании данных литературы можно сделать следующие заключения:

- рентгенографическая оценка КПС остается одним из основных инструментов визуализации СИ при аксСпА;
- несмотря на низкую чувствительность и специфичность обзорной рентгенографии таза при нр-аксСпА, ее регулярное проведение (1 раз в 2 года) необходимо для контроля за прогрессированием. При этом наиболее рационально ее назначать HLA-B27-позитивным пациентам с активным СИ по данным МРТ и высоким уровнем СРБ;
- при выявлении достоверных признаков СИ дальнейшее использование рентгенографии таза для мониторинга активности аксСпА и функциональных возможностей пациентов, а также эффективности лечения неинформативно;
- рентгенография позвоночника в динамике должна проводиться не чаще 1 раза в 2 года. При этом она показана пациентам с персистирующей высокой активностью заболевания, активным СИ и/или спондилитом по данным МРТ, наличием ограничений движений в позвоночнике по оценке BASMI;
- больным аксСпА, имеющим ссрК от 0,5 до 1,0, рентгенографию костей таза следует выполнять не реже 1 раза в год с целью контроля структурных изменений ТБС и коррекции терапии;
- не рекомендуется использовать отдельные косые снимки КПС, а также рентгенограммы с отведением ТБС;
- значение МРТ КПС и позвоночника для мониторинга прогрессирования аксСпА и эффективности лечения в реальной клинической практике до конца неясно. Однако в определенных клинических ситуациях (отсутствие лабораторной и наличие клинической активности заболевания, в том числе на фоне терапии ГИБП, выявление коксита, особенно у пациентов с ювенильным началом или в первые 2 года после возникновения первых признаков болезни) проведение МРТ в динамике обоснованно.

1. Braun J. The concept of treat-to-target. *Ann of the Rheumatic Diseases* 2017;(76):13-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.7129
2. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, et al. Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):775-82. doi: 10.1002/art.38323.
3. Эрдеc 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. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2015; 53(6):657-60. (In Russ.)].
4. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Treat-to-target in axial spondyloarthritis — what about physical function and activity? *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Sep;17(9):565-76. doi: 10.1038/s41584-021-00656-5. Epub 2021 Jul 26.
5. Smolen JS, Schuls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
6. Медведев ОС, Яцковский МЮ. Мобильное здравоохранение (m-Health) и мониторинг здоровья в современной медицине. Ремедиум. 2013;(9):8-13. [Medvedev OS, Yatskovskii MYu. Mobile Healthcare (m-Health) and health monitoring in modern medicine. *Remedium.* 2013;(9):8-13. (In Russ.)].
7. Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Апаркина АВ и др. Приверженность к лечению и эффективность терапии при разных режимах мониторинга активности у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Клиническая медицина. 2014;(10):60-5. [Gaidukova IZ, Akulova AI, Aparkina AV, et al. Adherence to treatment and effectiveness of therapy in different modes of activity monitoring in patients with axial spondyloarthritis. *Klinicheskaya meditsina.* 2014;(10): 60-5. (In Russ.)].
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:i11-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
9. 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. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewij R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6): 978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
11. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct;71(10):1599-613. doi: 10.1002/art.41042. Epub 2019 Aug 22.
12. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26(4):951-4.
13. Van der Linden S, Valkenburg Y, 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.
14. Смирнов АВ, Эрдеc ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):175-81. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2015;53(2):175-81. (In Russ.)].
15. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1823-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596. Epub 2017 Jul 6.
16. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178. Epub 2014 May 7.
17. Poddubnyy D, Protodopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2114-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209. Epub 2016 Apr 28.
18. Carvalho P, Marreiros A, Fonseca JE, et al. Clinical disease activity, MRI spinal inflammation and enthesitis are key determinants of impairment of spinal mobility in early axial spondyloarthritis — data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun; 79(Suppl 1):51-2. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-eular.5015
19. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ и др. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513-9. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2014;52(5): 513-9. (In Russ.)].
20. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):3-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298. Epub 2009 Sep 15.
21. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ, и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012; 50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2012;50(2):44-9. (In Russ.)].
22. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ, и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-13. [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2005;43(4):8-13. (In Russ.)].
23. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной терапии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):56-63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2012;50(5):56-63. (In Russ.)].
24. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ и др. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. Современная ревматология. 2019;13(4):41-7. [Agafonova EM, Dubinina TV, Rumyantseva DG, et al. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(4): 41-7. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-41-47

25. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.)].
26. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ и др. Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):160-4. [Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, et al. Assessment of coxitis progression in early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):160-4. (In Russ.)].
27. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1520-7. doi: 10.1136/ard.2009.110767. Epub 2009 May 18.
28. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
29. Paternotte S, van der Heijde D, Claudepiere P, et al. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262. Epub 2014 Jan 3.
30. Эрдес Ш, Смирнов АВ. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):678-84. [Erdes Sh, Smirnov AV. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(6):678-84. (In Russ.)].
31. Бочкова АГ, Левшакова АВ. Критерии достоверного диагноза сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (рекомендации ASAS/OMERACT и собственные данные). Современная ревматология. 2010;4(1):12-7. [Bochkova AG, Levshakova AV. Criteria for a reliable diagnosis of sacroiliitis according to magnetic resonance imaging (ASAS/OMERACT recommendations and own data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):12-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-580
32. Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X, et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the sacroiliac joint in spondyloarthritis and their predictive utility. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4778-89. doi: 10.1093/rheumatology/keab099
33. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102. doi: 10.1002/art.38721.
34. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766. Epub 2012 Jul 7.
35. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct;67(10):2702-12. doi: 10.1002/art.39257
36. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1126-36. doi: 10.1002/art.10883
37. Шестерня ПА, Гриценко ОД, Астанин ПА и др. Возможности и ограничения магнитно-резонансной томографии в определении эффективности генно-инженерной биологической терапии при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2021;15(2):29-34. [Shesternya PA, Gritsenko OD, Astanin PA, et al. Magnetic resonance tomography capabilities and limitations in managing the efficacy of treatment with biological disease modifying anti-rheumatic drugs in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):29-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-29-34
38. De Hooze M, van den Berg R, Navarro-Compan V, et al. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1308-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207823. Epub 2015 Aug 18.
39. Huang ZG, Zhang XZ, Hong W, et al. The application of MR imaging in the detection of hip involvement in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol*. 2013 Sep;82(9):1487-93. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.03.020. Epub 2013 May 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.12.2021/14.01.2022/17.01.2022

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.

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

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

Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита

Олюнин Ю.А.¹, Шендригин И.Н.²

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

²ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1

Локальные методы активно используются в лечении остеоартрита (ОА) и играют заметную роль в комплексной терапии данного заболевания. Особое место среди них занимает внутрисуставное (в/с) введение препаратов. Наиболее широко с этой целью применяются глюкокортикоиды (ГК) и препараты гиалуроновой кислоты (ГНК). При сравнении эффективности этих препаратов было показано, что в течение 1-го месяца ГК обеспечивали более благоприятные результаты, через 3 мес результаты существенно не различались, а через 6 мес эффективность ГНК была выше. Некоторые авторы считают, что оптимальный результат может быть получен при сочетанном применении ГК и ГНК.

Эффективность и переносимость препаратов ГНК у больных ОА изучались в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), и полученные в этих работах данные обобщены в ряде метаанализов. При этом как в РКИ, так и в метаанализах результаты такого лечения оценивались по-разному. Однако при обобщении материалов разных метаанализов в рамках систематического обзора было показано, что в/с инъекции ГНК являются эффективным и безопасным методом локальной терапии ОА. Вместе с тем общепринятых рекомендаций по использованию ГНК в лечении ОА пока не существует, и вопрос об их назначении в каждом конкретном случае решается индивидуально, с учетом данных анамнеза, клинической картины, фенотипа ОА и переносимости терапии. Ассоциация ревматологов России рекомендует применять в/с инъекции ГК при ОА коленных суставов с синовитом и использовать введение ГНК для уменьшения боли и улучшения функции сустава.

Ключевые слова: остеоартрит; внутрисуставные инъекции; гиалуроновая кислота; глюкокортикоиды; локальная терапия.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА, Шендригин ИН. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита. Современная ревматология. 2022;16(1):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-97-102

Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis

Olyunin Yu.A.¹, Schendrigin I.N.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Semashko street, Stavropol 355030, Russia

Local methods are widely used in the treatment of osteoarthritis (OA) and play a significant role in the complex therapy of this disease. A special place among them belongs to intra-articular (i/a) administration of drugs. The most widely used for this purpose are glucocorticoids (GC) and hyaluronic acid (HA) drugs. When comparing the effectiveness of these drugs, it was shown that during the 1st month, HA had more favorable results, after 3 months the results did not differ significantly, and after 6 months, the effectiveness of HA was higher. Some authors believe that the optimal result can be obtained with the combined use of HA and GC.

The efficacy and tolerability of HA drugs in patients with OA have been studied in numerous randomized controlled trials (RCTs), and the data obtained in these studies have been summarized in a number of meta-analyses. At the same time, both in RCTs and in meta-analyses, the results of such treatment were assessed differently. However, when summarizing the materials of various meta-analyses within the framework of a systematic review, it was shown that i/a injections of HA are an effective and safe method of local treatment of OA. However, there are no generally accepted recommendations for the use of HA in the treatment of OA, and the question of their administration in each case is decided individually, taking into account the history, clinical picture, OA phenotype, and tolerability of therapy. The Russian Association of Rheumatologists recommends the use of i/a HA injections in knee OA with synovitis and the use of HA injections to reduce pain and improve joint function.

Key words: osteoarthritis; intra-articular injections; hyaluronic acid; glucocorticoids; local therapy.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; olyunin@mail.ru

For reference: Olyunin YuA, Schendrigin IN. Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-97-102

Остеоартрит (ОА) является хроническим заболеванием, поражающим значительную часть населения, преимущественно пожилого возраста [1]. Обусловленные ОА стойкий болевой синдром, прогрессирующая функциональная недостаточность и ухудшение качества жизни пациентов, а также связанные с этим заболеванием финансовые потери позво-

ляют рассматривать его как одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения [2]. Сегодня, несмотря на широкое использование в клинической практике нефармакологических методов и средств патогенетической терапии, центральное место в лечении ОА занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3].

Однако их назначение, особенно в пожилом возрасте, связано с высоким риском неблагоприятных реакций. Поэтому большой интерес вызывают альтернативные методы медикаментозного лечения ОА.

Особую роль среди них играет локальная терапия, прежде всего внутрисуставное (в/с) введение препаратов. Наиболее широко с этой целью применяются глюкокортикоиды (ГК) и препараты гиалуроновой кислоты (ГНК). Мишенью для ГК служит ассоциированное с ОА хроническое воспаление, являющееся одним из основных источников болевых ощущений, характерных для данного заболевания [4]. Такое лечение обеспечивает клиническое улучшение, которое обычно сохраняется в течение 2–6 нед после инъекции [5]. Однако проведение регулярной локальной гормональной терапии представляется нежелательным, поскольку может усиливать процессы дегенерации суставного хряща [6]. Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалась эффективность в/с инъекций ГК и препаратов ГНК при ОА коленных суставов (КС) показал, что в течение 1-го месяца ГК обеспечивали более благоприятные результаты, через 3 мес результаты применения этих препаратов существенно не различались, а через 6 мес эффективность ГНК была выше [7].

Некоторые авторы считают, что оптимальный эффект может быть получен при сочетанном применении ГК и ГНК. Так, С. Smith и соавт. [8] проанализировали результаты 8 РКИ, в которые был включен в общей сложности 751 больной ОА КС. Комбинированное в/с введение ГК и ГНК обеспечивало значимо более выраженное клиническое улучшение, чем монотерапия ГНК, через 2–4, 24–26 и 52 нед после инъекции. Однако общепринятых рекомендаций по использованию ГК и ГНК в лечении ОА пока не существует, и вопрос об их назначении в каждом конкретном случае решается индивидуально с учетом данных анамнеза, клинической картины, фенотипа ОА и переносимости терапии [9]. Ассоциация ревматологов России рекомендует применять в/с инъекции ГК при ОА КС с синовитом и использовать введение ГНК для уменьшения боли и улучшения функции сустава [10].

ГНК представляет собой естественный высокомолекулярный гликозаминогликан, который широко распространен в тканях организма. Наиболее высокое содержание ГНК отмечается в синовиальной жидкости и соединительнотканых структурах [11]. Благодаря своим физико-химическим и биологическим свойствам ГНК облегчает скольжение суставных поверхностей, амортизирует ударную нагрузку на суставной хрящ, уменьшает чувствительность ноцицепторов и подавляет механизмы ферментной дегенерации хряща. Кроме того, экзогенная ГНК может стимулировать синтез эндогенной ГНК, а также связывать свободные радикалы.

С возрастом состав синовиальной жидкости постепенно меняется. В ней снижается как общая концентрация ГНК, так и содержание фракций ГНК с разной молекулярной массой [12]. Такие изменения, по-видимому, могут быть связаны со снижением функциональной активности синовиоцитов. При этом уменьшение концентрации ГНК в синовиальной жидкости коррелирует с увеличением интенсивности боли при ОА [13]. В/с введение препаратов ГНК отчасти может компенсировать снижение ее содержания в синовиальной жидкости. Такое лечение способствует восстановлению ее физико-химических свойств и улучшению биомеханики су-

става. Кроме того, экзогенная ГНК способна подавлять патогенетические механизмы ОА, подавляя активность воспалительного процесса и оказывая хондропротективное действие [14, 15].

Биологическая активность ГНК опосредована в первую очередь CD44-рецепторами, участвующими в поддержании гомеостаза суставного хряща. В экспериментальных исследованиях было показано, что взаимодействие ГНК с CD44 приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов, опосредованной толл-подобными рецепторами [16]. Связываясь с CD44, ГНК также способствует уменьшению выработки простагландина E₂ и матриксных металлопротеиназ (ММП). Помимо этого, ГНК положительно влияет на патологические изменения за счет взаимодействия с толл-подобными рецепторами, что вызывает снижение уровня фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ17 и ММП13 [17]. ГНК также подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в результате взаимодействия с фибробластоподобными синовиоцитами [18]. В эксперименте на модели ОА 3 последовательных в/с инъекции ГНК существенно уменьшали прогрессирование дегенерации суставного хряща [19].

Эффективность и переносимость препаратов ГНК у больных ОА изучались в большом количестве РКИ, и полученные в этих работах данные обобщены в ряде метаанализов. При этом как в РКИ, так и в метаанализах результаты такого лечения оценивались по-разному. Однако при обобщении материалов разных метаанализов в рамках систематического обзора было показано, что в/с инъекции ГНК являются эффективным и безопасным методом локальной терапии ОА [20]. Отмечалась вариабельность эффекта ГНК в зависимости от продолжительности наблюдения, причем максимальный обезболивающий эффект был зафиксирован через 8 нед после введения ГНК, однако клиническое улучшение сохранялось и через 24 нед [21]. Эта вариабельность во времени может отчасти объяснять различия в оценке динамики болевого синдрома в разных метаанализах. На результаты этих исследований могло также повлиять включение в метаанализ данных РКИ, существенно различающихся по качеству методик их проведения. Авторы, анализировавшие только материалы исследований высокого качества, указывают на значимое клиническое улучшение, наблюдавшееся после в/с инъекций препаратов ГНК [21, 22].

При сравнении в рамках систематического обзора и сетевого метаанализа различных методов лечения ОА наиболее благоприятные результаты отмечались при использовании в/с инъекций ГНК [23]. Им несколько уступали по эффективности в/с инъекции ГК. Еще менее эффективны оказались НПВП. В целом имеющиеся в настоящее время материалы РКИ характеризуют препараты ГНК как действенное и безопасное средство лечения ОА. Однако они не позволяют определить реальную эффективность ГНК в условиях рутинной клинической практики, поскольку пациенты для РКИ отбираются с использованием специальных критериев и такие искусственно сформированные группы не могут адекватно представлять общую популяцию больных ОА.

Более полная информация о возможностях различных препаратов может быть получена в ходе наблюдательных исследований, которые проводятся в условиях повседневной клинической практики. В одной из таких работ анализирова-

ОБЗОРЫ / REVIEW

лись данные об эффективности и переносимости высокомолекулярного препарата ГНК (Гиалон), полученные канадскими ревматологами [24]. В основную группу было включено 1263 больных ОА КС, наблюдавшихся в 2006–2012 гг. и получивших по 2 последовательных курса в/с инъекций ГНК с интервалом в 6 мес. Эффект лечения оценивался через 8–30 дней после последней инъекции. Другие препараты для лечения ОА в этот период не назначались.

В контрольную группу вошли 3318 больных ОА КС, которые ранее не применяли препараты ГНК. У всех больных регистрировались интенсивные боли в покое и после выполнения теста 6-минутной ходьбы. Кроме того, результаты данного теста использовались для оценки функционального статуса. После 2 курсов в/с инъекций ГНК интенсивность боли в покое снизилась в среднем на $3,66 \pm 1,78$ балла, и эта динамика значительно превышала соответствующий показатель в группе контроля ($3,12 \pm 2,03$; $p < 0,01$). Уменьшение боли после нагрузки при использовании ГНК также было более существенным, чем в контроле, и составляло в среднем $5,56 \pm 1,74$ и $2,99 \pm 1,85$ соответственно ($p < 0,001$). Положительная динамика функционального статуса в основной группе также оказалась значительно более выраженной. Расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, у пациентов группы ГНК увеличилось в среднем на 115 м, у пациентов контрольной группы — на 91 м ($p < 0,001$).

A. Migliore и соавт. [25] проанализировали данные пациентов с ОА тазобедренных суставов (ТБС), включенных в регистр ANTIAGE и наблюдавшихся на протяжении 2005–2013 гг. Каждому больному в пораженный ТБС 1 раз в 6 мес вводили 4 мл (60 мг) препарата Гиалон®, который представляет собой стерильный раствор натриевой соли ГНК с молекулярной массой 1500–2000 кДа, полученной методом бактериальной ферментации. После инъекции препарат сохраняется в полости сустава в течение 120 ч. В исследование было включено 1022 больных ОА (средний возраст 60 ± 18 лет). Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена и потребность в НПВП.

У пациентов 70–80 лет интенсивность боли через 6 мес после 1-й инъекции ГНК снижалась в среднем на 29,3%, через 66 мес — на 34,6%, через 84 мес — на 36,1%. У больных более молодого возраста улучшение развивалось быстрее, у пациентов старше 80 лет боль уменьшалась медленнее и в меньшей степени. Индекс Лекена за время наблюдения снизился в среднем на 46–49%. После введения Гиалона® потребность в НПВП в разных возрастных группах сократилась на 25–52%.

Для пациентов с ОА особое значение может иметь проблема мультиморбидности. ОА страдают в основном лица пожилого возраста, число которых в развитых странах постоянно растет. Однако с увеличением возраста повышается частота не только ОА, но и многих других заболеваний. Поэтому у пациентов с ОА нередко имеется ряд сопутствующих болезней, оказывающих негативное влияние на функциональный статус и качество жизни и затрудняющих оценку связанных с определенным заболеванием патологических изменений и выбор адекватной терапии [26]. Обычно

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65,5 [60; 77]
ИМТ, кг/м ² , М±σ	30,0±6,9
Индекс коморбидности Charlson, М±σ	9,0±0,9
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 25]

таких пациентов не включают в РКИ, поэтому опыт применения ГНК у данной категории больных может представлять серьезный интерес.

Мы оценивали эффективность и переносимость препарата Гиалон® у 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин) с ОА КС в возрасте ≥ 60 лет, с III рентгенологической стадией болезни (согласно классификации Kellgren–Lawrence), имевших значимые сопутствующие заболевания. Диагноз ОА соответствовал критериям ACR (American College of Rheumatology). Всем больным в пораженные КС однократно вводили препарат Гиалон®. Интенсивность боли оценивали по ВАШ до, спустя 2 сут, 2 и 6 мес после инъекции. Для характеристики сопутствующей патологии применяли индекс Charlson, определяли также индекс массы тела (ИМТ). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. До введения ГНК интенсивность боли по ВАШ составляла в среднем $70 \pm 10,8$ мм. Можно видеть, что у наших пациентов индекс Charlson указывал на высокий уровень коморбидности.

У всех пациентов через 2 сут после введения Гиалона® отмечалось уменьшение боли в среднем до $55,4 \pm 9,9$ мм, а через 6 мес — до $27,3 \pm 17,3$ мм (табл. 2). Неблагоприятных реакций при проведении локальной терапии не зарегистрировано. Не отмечено и отрицательной динамики со стороны сопутствующих заболеваний. Эти данные позволяют говорить о возможности успешного применения препарата Гиалон® в лечении больных ОА пожилого возраста, имеющих множественную коморбидную патологию.

V. Dasa и соавт. [27] использовали материалы регистра США для изучения влияния в/с инъекций ГНК на потребность в эндопротезировании (ЭП) у больных ОА КС. В исследование было включено 50 389 больных ОА, получавших препараты ГНК и наблюдавшихся не менее 36 мес после 1-й инъекции ГНК. 36 260 (72,0%) из них прошли только 1 курс лечения ГНК, 8709 (17,3%) — 2 курса, 3179 (6,3%) — 3 курса, 1354 (2,7%) — 4 курса и 887 (1,7%) — не менее 5 курсов. На момент включения все эти группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Увеличение числа курсов лечения ГНК ассоциировалось с уменьшением доли больных, которым в течение 36 мес после

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ, М±σ
Table 2. Dynamics of pain by VAS, М±σ

Время обследования	Интенсивность боли, мм
До инъекции	72,5±10,8
Через 2 сут	55,4±9,9
Через 2 мес	43,0±11,1
Через 6 мес	27,3±17,3

1-й инъекции ГНК было выполнено ЭП КС. Так, больным, получавшим только 1 курс лечения, ЭП потребовалось в 28,4% случаев, а пациентам, получившим не менее 5 курсов, — лишь в 5,0% случаев ($p < 0,0001$). У пациентов, которым выполнено ЭП КС, увеличение числа курсов лечения ГНК, проведенных в течение 36 мес после 1-й инъекции, коррелировало с увеличением промежутка времени между 1-й инъекцией ГНК и хирургическим лечением. Для больных, прошедших только 1 курс лечения ГНК, этот промежуток составлял в среднем 375,6 дня, а для больных, получивших не менее 5 курсов, — 971,5 дня ($p < 0,0001$).

В другом исследовании анализировались данные 182 022 больных ОА, которым было выполнено ЭП КС [28]. 50 349 (27,7%) из них получили как минимум 1 курс лечения препаратами ГНК, и 132 673 (72,3%) больных ГНК не использовали. Повторные курсы лечения ГНК ассоциировались с увеличением времени до ЭП. Через 114 дней после подтверждения диагноза ОА ЭП было проведено у половины больных, не получавших ГНК. В то же время в группе ГНК в половине случаев ЭП потребовалось только через 484 дня после установления диагноза ($p < 0,0001$). Промежуток до момента операции у пациентов, не использовавших ГНК, составлял в среднем 0,7 года, а на фоне терапии ГНК, — 1,4 года.

Об аналогичных результатах сообщают К. Etter и соавт. [29], которые изучали материалы базы данных медицинского страхования за 2008–2017 гг. В исследование было включено 30 028 пациентов, которым проводилось ЭП КС. Из них 1978 ранее назначали лечение препаратами ГНК и 28 050 такого лечения не получали. Медиана времени от момента регистрации диагноза ОА у больных группы ГНК составляла 893 дня, а у тех, кто не получал такую терапию, — 399 дней ($p < 0,001$).

А. Migliore и соавт. [30] оценивали влияние ГНК на потребность в ЭП у 176 больных с ОА ТБС. Всем пациентам каждые 6 мес в пораженные ТБС под контролем УЗИ вводили препарат Гиалон® в дозе 4 мл (60 мг). Наблюдение продолжалось 48 мес. Регистрировали возраст пациентов, ИМТ, индекс Лекена, интенсивность боли, общую оценку больного и общую оценку врачом по ВАШ, потребность в НПВП, выполняли рентгенографию ТБС.

По результатам данного исследования 6 хирургов-ортопедов оценивали у каждого больного наличие показаний для ЭП ТБС на момент включения. В 93 случаях 4, 5 или 6 ортопедов считали, что больному показано ЭП. В действительности к 24-му месяцу наблюдения ЭП было выполнено 17 больным, к 48-му месяцу их число увеличилось до 32, в то же время 66% больных данной группы в ЭП не нуждались. В тех случаях, когда показания для ЭП при исходном обследовании находили 3, 2 или 1 ортопед, операция за время наблюдения не потребовалась ни одному больному.

Обычно в/с инъекции ГНК используются в лечении первичного ОА. Однако на практике ревматологам нередко приходится сталкиваться с вторичным ОА, развитие которого обусловлено повреждением хряща, связанным с хроническим артритом. Ранняя диагностика, своевременное назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и регулярная коррекция терапии с учетом ее эффективности и переносимости позволяют сдерживать прогрессирование воспалительных заболеваний суставов. Однако у значительной части больных отмечается деструкция сустав-

ного хряща, ведущая к развитию вторичного ОА, симптоматика которого не купируется БПВП и может существенно затруднять ведение пациентов. В подобных случаях некоторые авторы использовали в/с инъекции ГНК в качестве одного из компонентов комплексной терапии.

Эффективность и безопасность такого лечения рассматривалась в недавно опубликованном систематическом обзоре [31]. Его авторы анализировали результаты введения ГНК в суставы при ревматоидном артрите (РА) как при отсутствии, так и при наличии в них активных воспалительных изменений. При введении препаратов ГНК в суставы, не имевшие признаков активного синовита, отмечалось быстрое и существенное уменьшение боли, скованности и функциональной недостаточности. Эти параметры улучшались примерно на 50% по сравнению с исходным уровнем, и такая динамика сохранялась не менее месяца после последней инъекции. В работах, в которых изучались результаты введения препаратов ГНК в воспаленные суставы при РА, в общей сложности выполнено 370 инъекций ГНК в разные суставы, включая плечевые, коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные, суставы кистей и стоп. После таких инъекций отмечались уменьшение боли и улучшение функции суставов, однако в разных исследованиях эта динамика была выражена в разной степени. Авторы обзора считают, что результаты упомянутых работ не позволяют сделать однозначное заключение о целесообразности использования препаратов ГНК в лечении вторичного ОА, связанного с хроническими воспалительными заболеваниями суставов, но отмечают, что дальнейшие исследования в этом направлении имеют довольно весомое теоретическое обоснование и могли бы представлять интерес для клиницистов.

Эффективность применения ГНК в лечении первичного ОА зависит от ряда факторов. Е. N. Bowman и соавт. [32], использовавшие ГНК при ОА КС ($n = 102$), наблюдали более благоприятные результаты у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, имевших I–II рентгенологическую стадию ОА и позитивный ответ на 1-ю инъекцию ГНК. В другой работе проанализированы результаты лечения 310 больных ОА КС, которым было проведено в общей сложности 404 курса терапии ГНК [33]. Пациенты, ответившие на лечение, по сравнению с теми, у кого лечение оказалось неэффективным, были моложе (средний возраст 62 ± 8 и 67 ± 9 лет соответственно), имели менее выраженные структурные изменения суставов и более интенсивные артралгии. Y. P. Chen и соавт. [34] изучали эффективность ГНК у 102 больных пожилого возраста (средний возраст $70,91 \pm 7,19$ года). При наличии депрессии результаты лечения у этих пациентов были значительно хуже. На эффект применения ГНК также может существенно повлиять точность введения препарата. В/с инъекции ГНК, которые выполнялись под контролем УЗИ, давали более благоприятные результаты, чем введение ГНК без инструментального контроля [35].

В настоящее время накоплен большой практический опыт использования локальной инъекционной терапии при ОА. Данные РКИ, наблюдательных исследований и регистров обосновывают активное применение локальных методов в рутинной клинической практике. В/с введение препаратов позволяет создавать их высокие концентрации непосредственно в очаге поражения, обеспечивая тем самым мощное и достаточно продолжительное терапевтическое воздействие на ключевые патогенетические механизмы.

Вместе с тем вариабельность этиопатогенеза ОА и особенности поражение суставов у разных больных могут оказывать существенное влияние на исход лечения в каждом конкретном случае. Изучение эффективности локальных методов при разных фенотипах ОА и выделение предикторов

благоприятного и неблагоприятного исхода терапии будет способствовать разработке персонализированного подхода к ведению больных ОА и созданию условий для более полной реализации терапевтического потенциала имеющихся препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеvaroва НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21.
- [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Лила АМ, Ткачева ОН, Яхно НН и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция). Современная ревматология. 2021; 15(3):111-6. [Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):111-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116
- Таскина ЕА, Кашеvaroва НГ, Алексеева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. Современная ревматология. 2020;14(2):123-30. [Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130
- Аникин СГ, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):90-5. [Anikin SG, Alekseeva LI, Lila AM. Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):90-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-90-95
- Їни Р, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22; (10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16; 317(19):1967-75. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
- He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar;39: 95-103. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.087.
- Smith C, Patel R, Vannabouathong C, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Jun;27(6): 1974-83. doi: 10.1007/s00167-018-5071-7.
- 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
- 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.]
- Bowden DJ, Byrne CA, Alkhayat A, et al. Injectable Viscosupplements: A Review for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Oct;209(4):883-8. doi: 10.2214/AJR.17.17847.
- Temple-Wong MM, Ren S, Quach P, et al. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 21;18:18. doi: 10.1186/s13075-016-0922-4.
- Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):70-6. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.017.
- Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010 Mar; 220(3):229-35. doi: 10.1620/tjem.220.229.
- Sato E, Ando T, Ichikawa J, et al. High molecular weight hyaluronic acid increases the differentiation potential of the murine chondrocytic ATDC5 cell line. *J Orthop Res*. 2014 Dec;32(12):1619-27. doi: 10.1002/jor.22691.
- Kawana H, Karaki H, Higashi M, et al. CD44 suppresses TLR-mediated inflammation. *J Immunol*. 2008 Mar 15;180(6):4235-45. doi: 10.4049/jimmunol.180.6.4235.
- Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170-81. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006.
- Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Dec;14(12):1237-47. doi: 10.1016/j.joca.2006.05.009.
- Lokhnauth J, Driscoll KE, Bendele A, et al. Viscosupplementation may preserve tibial cartilage and collagen in osteoarthritis: findings from a preclinical model of osteoarthritis. *J Exp Orthop*. 2020 May 31;7(1):39. doi: 10.1186/s40634-020-00256-4.
- Xing D, Wang B, Liu Q, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6:32790. doi: 10.1038/srep32790.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
- Richette P, Chevalier X, Ea HK, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open*. 2015 May 14;1(1):e000071. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000071.
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.
- Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hyaluronan G-F 20, a high-molecular-weight 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.

25. Migliore A, Massafra U, Frediani B, et al. HyalOne® in the treatment of symptomatic hip OA - data from the ANTIAGE register: seven years of observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(7):1635-44. PMID: 28429341.
26. Ли́ла АМ, Гордеев АВ, Олю́нин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019; 13(3):4-9.
[Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
27. Dasa V, Lim S, Heeect P. Real-World Evidence for Safety and Effectiveness of Repeated Courses of Hyaluronic Acid Injections on the Time to Knee Replacement Surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2018 Jul;47(7). doi: 10.12788/ajo.2018.0058.
28. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015 Dec 22;10(12):e0145776. doi: 10.1371/journal.pone.0145776.
29. Etter K, Chitnis AS, Holy CE, et al. High-concentration nonavian high-molecular weight hyaluronan injections and time-to-total knee replacement surgery. *J Comp Eff Res*. 2020 Aug;9(11):795-805. doi: 10.2217/cer-2019-0128.
30. Migliore A, Bella A, Bisignani M, et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTO-BRIX study. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1187-96. doi: 10.1007/s10067-012-1994-4
31. De Lucia O, Murgo A, Pregnotato F, et al. Hyaluronic Acid Injections in the Treatment of Osteoarthritis Secondary to Primary Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Qualitative Synthesis. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1347-59. doi: 10.1007/s12325-020-01256-7.
32. Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthop*. 2018 Apr; 42(4):733-40. doi: 10.1007/s00264-017-3731-8.
33. Pelletier JP, Raynauld JP, Abram F, et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 1;20(1):40. doi: 10.1186/s13075-018-1538-7.
34. Chen YP, Huang YY, Wu Y, et al. Depression negatively affects patient-reported knee functional outcome after intraarticular hyaluronic acid injection among geriatric patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2019 Nov 27;14(1):387. doi: 10.1186/s13018-019-1419-z.
35. Kianmehr N, Hasanzadeh A, Naderi F, et al. A randomized blinded comparative study of clinical response to surface anatomy guided injection versus sonography guided injection of hyaluronic acid in patients with primary knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan; 21(1):134-9. doi: 10.1111/1756-185X.13123.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2021/25.12.2021/27.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фидиа 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.

This article has been supported by Fidia 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.

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

Щендригин И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н.

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

Современная стратегия терапии ревматических заболеваний (РЗ) предполагает максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Однако даже при использовании самых современных технологий и выраженном снижении воспалительной активности заболевания не всегда удается достигнуть полной и стойкой ремиссии. В подобной ситуации важной задачей лечения является максимальное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. Боль — один из ведущих предикторов снижения показателей КЖ у пациентов с РЗ. При этом действенный контроль боли способен улучшить не только течение отдельных симптомов болезни, но и жизненный прогноз в целом. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее востребованными средствами для симптоматического лечения РЗ. При этом назначение НПВП с благоприятным профилем безопасности позволяет улучшить КЖ больных. Мелоксикам — первый преимущественно селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2, появившийся в арсенале практических врачей еще в конце 90-х годов и имеющий серьезную доказательную базу эффективности и безопасности.

Ключевые слова: качество жизни; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам (Мовалис®); эффективность; безопасность.

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

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Амирджанова ВН. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2022;16(1):103–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-103-107

Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the quality of life of patients with rheumatic diseases

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

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

The modern strategy for the treatment of rheumatic diseases (RD) involves the fastest possible achievement of remission or low disease activity. However, even with the use of the most modern technologies and after a pronounced decrease in the inflammatory activity of the disease, it is not always possible to achieve a complete and stable remission. In such a situation, an important goal of treatment is to maximize the quality of life (QoL) of patients. Pain is one of the leading predictors of a decrease in QoL in patients with RD. At the same time, effective pain control can improve not only the course of individual symptoms of the disease, but also life prognosis as a whole. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular drugs for the symptomatic treatment of RD. At the same time, the administration of NSAIDs with a favorable safety profile can improve the quality of life of patients. Meloxicam is the first predominantly selective inhibitor of cyclooxygenase (COX) 2, which appeared in the arsenal of practitioners in the late 90s and has a strong evidence base for efficacy and safety.

Keywords: quality of life; non-steroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam (Movalis®); efficiency; safety.

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

For reference: Polishchuk EYu, Karateev AE, Amirdzhanova VN. Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the quality of life of patients with rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):103–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-103-107

Современная стратегия терапии ревматических заболеваний (РЗ) предполагает максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности заболевания. В арсенале ревматолога появляется все больше препаратов, обладающих патогенетическим действием. К ним относятся синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), тар-

гетные БПВП (ингибиторы Янус-киназ). Однако даже при использовании самых современных технологий и выраженном снижении воспалительной активности заболевания не всегда удается достигнуть полной и стойкой ремиссии. У многих пациентов могут сохраняться боль, повышенная утомляемость, неудовлетворительное общее самочувствие и другие симптомы, негативно влияющие на состояние здо-

ровья. Также следует отметить, что патогенетическая терапия разработана не для всех РЗ [1–3].

В подобной ситуации особое значение приобретает максимальное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. Понятие *КЖ, связанное со здоровьем, является общим показателем физического, психологического, эмоционального и социального функционирования и наиболее полно отражает субъективное восприятие пациентом влияния болезни на его жизнь в целом* [4].

Как известно, наличие одного, а тем более нескольких хронических заболеваний оказывает выраженное негативное воздействие на показатели КЖ, которое может существенно различаться в зависимости от конкретной нозологии. В связи с этим большой интерес представляют данные М.А. Sprangers и соавт. [5], сравнивавших КЖ по данным опросников SF-36 или SF-24 более чем у 15 тыс. пациентов с хроническими заболеваниями. Было установлено, что урогенитальная патология, нарушения слуха, психические расстройства и дерматологические заболевания приводили к относительно небольшому ухудшению КЖ, промежуточное положение занимали сердечно-сосудистые заболевания, эндокринные расстройства, нарушения зрения и хронические респираторные заболевания, а самые низкие значения получены при патологии почек, желудочно-кишечных, неврологических заболеваниях и РЗ.

Боль — один из ведущих предикторов ухудшения КЖ у пациентов с РЗ [2, 3, 6]. При этом действенный контроль боли способен улучшить течение не только отдельных симптомов болезни, но и жизненный прогноз в целом. Было показано, что хроническая боль ассоциируется с тревогой и депрессией, прогрессированием кардиоваскулярной патологии, метаболическими нарушениями, гиподинамией и др., оказывающими суммарное негативное действие на продолжительность жизни. В серии популяционных исследований было установлено, что больные с остеоартритом (ОА) имеют более высокий риск гибели от сердечно-сосудистых осложнений, чем лица соответствующего пола и возраста без заболевания суставов: взвешенный риск (Hazard Ratio, HR) для ОА коленного сустава — 1,21–1,24, для ОА тазобедренного сустава — 1,10–1,20 [7].

В реальной клинической практике НПВП являются наиболее широко используемыми средствами для симптоматического лечения РЗ. Ингибируя биосинтез простагландинов на уровне фермента циклооксигеназы (ЦОГ), НПВП проявляют выраженные противовоспалительные и обезболивающие свойства. Однако многие из побочных эффектов НПВП также связаны с подавлением выработки простагландинов, что делает их применение проблематичным у некоторых групп пациентов. В работе D. Park и Y. Kwon [8] показано, что применение НПВП с благоприятным профилем безопасности способствует улучшению показателей КЖ у пациентов с РЗ.

О тесной связи боли с тревогой и депрессией свидетельствуют данные метаанализа S. Bai и соавт. [9], включавшего 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). По сравнению с плацебо НПВП уменьшали симптомы депрессии, обеспечивали лучший ответ на лечение (отношение шансов, ОШ 1,52; 95% доверительный интервал, ДИ 1,30–1,79) и увеличивали частоту развития ремиссии (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,29–2,49).

Необходимость назначения НПВП для контроля боли при ревматоидном артрите (РА) была отмечена в серии эпидемиологических исследований. По данным националь-

ного регистра Германии, включавшего сведения о фармакотерапии 54 тыс. пациентов с РА, потребность в НПВП составляла 64% в течение 1-го года болезни и 40% в течение 3-го года [10]. Австралийские исследователи сообщили, что 43,6% больных регулярно принимали НПВП, при этом у 75,1% проводилась терапия БВП и у 55,9% — ГИБП [11]. В американской когорте пациентов с недавно выявленным РА НПВП получали 42,2% больных [12]. Эффективность НПВП в комплексной терапии РА изучалась в многочисленных РКИ [13], имеются отдельные работы, демонстрирующие способность НПВП улучшать результаты терапии ГИБП [14].

Позитивное влияние НПВП на КЖ пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) отметили S. D'Angelo и соавт. [15]. Эти авторы выявили более высокую удовлетворенность лечением, лучшие общие показатели активности заболевания, функции и КЖ у пациентов с АС, получающих комплексную терапию НПВП и ГИБП, по сравнению с монотерапией данными группами препаратов.

Согласно последним российским и зарубежным рекомендациям, НПВП занимают центральное место в лечении ОА [2]. Особенно важным представляется их использование у лиц с фенотипом ОА, характеризующимся интенсивными длительно персистирующими болевыми ощущениями. Конечно, в этой ситуации следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска лекарственных осложнений и основывать выбор НПВП на соображениях безопасности пациента.

Одним из представителей группы НПВП, широко применяемым в нашей стране, является мелоксикам (оригинальный препарат — Мовалис®). Это первый преимущественно селективный ингибитор ЦОГ2, появившийся в арсенале практических врачей еще в конце 90-х годов [16, 17]. За столь продолжительное время использования препарата сформировалась серьезная доказательная база его эффективности и безопасности.

Самыми крупными РКИ, подтверждающими эффективность и хорошую переносимость мелоксикама, стали MELISSA и SELECT, включавшие суммарно около 18 тыс. пациентов [18, 19]. В этих работах был продемонстрирован относительно низкий по сравнению с неселективными НПВП риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Полученные результаты впоследствии были подтверждены в метаанализе, объединившем 12 РКИ, в которых оценивалась безопасность мелоксикама в отношении ЖКТ по сравнению с активным контролем (диклофенак, пироксикам, напроксен) у больных с РЗ. Так, относительный риск развития диспепсии для мелоксикама составлял 0,73 (95% ДИ 0,64–0,84), язв, кровотечений и перфораций — 0,52 (95% ДИ 0,28–0,96), суммарный риск — 0,64 (95% ДИ 0,59–0,69), а риск прекращения терапии — 0,59 (95% ДИ 0,52–0,67) [20].

Безопасность мелоксикама в отношении ЖКТ изучалась также в исследованиях, в которых в качестве активного контроля выступали селективные ингибиторы ЦОГ (коксибы). Полученные результаты были суммированы в сетевом метаанализе, включавшем более 100 тыс. пациентов. Было показано, что профиль безопасности частично селективных НПВП, в том числе мелоксикама, сопоставим с таковым коксибов. Так, общий риск развития ЖКТ осложнений составлял 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), язв, выявленных при эндоскопии, — 1,18 (95% ДИ 0,37–2,96), клинически выраженных язв —

ОБЗОРЫ / REVIEW

1,02 (95% ДИ 0,09–3,92), язв, осложненных кровотечением или перфорацией, – 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27). Ни в одном случае статистически значимых различий не получено [21].

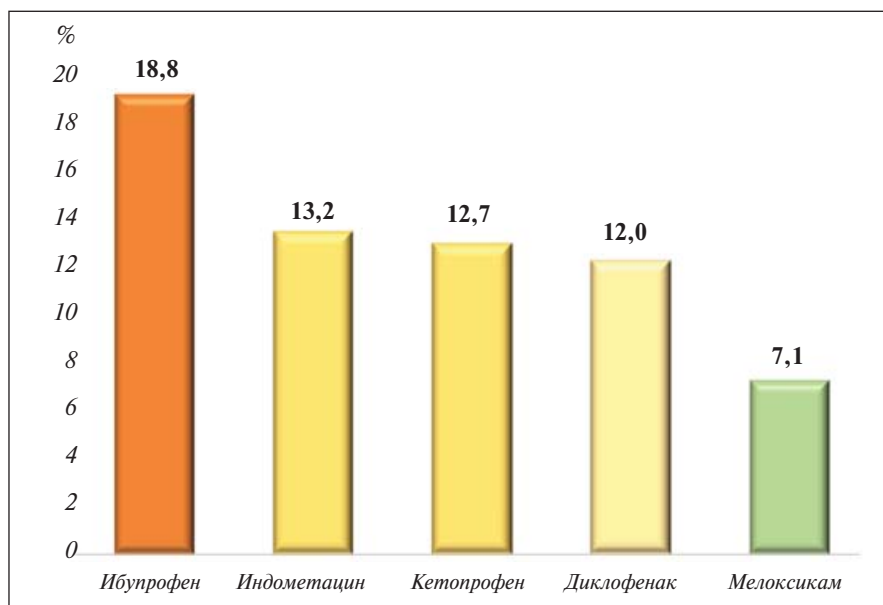
Большое число работ, в том числе с высоким уровнем доказательности, посвящено кардиоваскулярной безопасности мелоксикама. Интересны данные метаанализа, в котором оценивалась частота развития ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), инфаркта миокарда (ИМ) и патологии почек более чем у 130 тыс. пациентов, принимавших мелоксикам и другие селективные (рофекоксиб, цефекоксиб) и неселективные (диклофенак, индометацин, напроксен, ибупрофен) НПВП [22]. Согласно полученным результатам, объединенный риск развития ренальных и сердечно-сосудистых осложнений для мелоксикама был ниже, чем при для цефекоксиба и диклофенака: ОШ – 1,14; 1,27 и 1,47 соответственно.

Индивидуальная переносимость мелоксикама в отношении сердечно-сосудистой системы проанализирована на основании данных популяционных исследований, проведенных с использованием национальных регистров Германии, Великобритании, Италии и Нидерландов и явившихся частью масштабного европейского проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs). Оказалось, что применение мелоксикама не увеличивало риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) [23] и риск развития ИИ [24] по сравнению с контрольной группой, подобранной по полу, возрасту и году включения в исследование, и ассоциировалось с более низким риском развития ИМ по сравнению с таковым ибупрофена, диклофенака и эторикоксиба [25] (см. таблицу).

За последние десятилетия в нашей стране накоплен большой практический опыт применения мелоксикама. В 2016 г. был опубликован анализ результатов 29 отечественных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности оригинального мелоксикама (Мовалис®) [26]. В 2021 г. этот список был дополнен новыми данными, подтверждающими его высокий анальгетический потенциал и благоприятный профиль безопасности в терапии ОА, РА, АС, неспецифической боли в спине, подагрического артрита, патологии околосуставных мягких тканей, купировании боли

Риск развития СН, ИИ и ИМ при использовании различных НПВП, по данным популяционных исследований, ОШ (95% ДИ) [23–25]
Risk of developing HF, IS and MI with the use of various NSAIDs according to population studies, OR (95% CI) [23–25]

НПВП	Развитие СН [23]	Развитие ИИ [24]	Развитие ИМ [25]
Кеторолак	1,83 (1,66–2,02)	1,46 (1,13–1,78)	2,06 (1,83–2,32)
Диклофенак	1,19 (0,89–1,52)	1,26 (1,2–1,32)	1,31 (1,17–1,48)
Индометацин	1,51 (1,33–1,71)	1,24 (1,02–1,51)	1,47 (1,27–1,70)
Ибупрофен	1,18 (1,12–1,23)	1,15 (1,09–1,22)	1,24 (1,04–1,48)
Пироксикам	1,27 (1,19–1,35)	1,13 (1,01–1,27)	1,17 (0,99–1,37)
Нимесулид	1,18 (1,14–1,23)	1,14 (1,06–1,23)	1,16 (1,11–1,22)
Напроксен	1,16 (1,07–1,27)	1,03 (0,91–1,16)	1,19 (0,95–1,49)
Декскетопрофен	0,86 (0,41–1,81)	1,35 (0,72–2,53)	Не оценивался
Ацеклофенак	1,03 (0,93–1,15)	1,17 (0,98–1,39)	1,04 (0,9–1,19)
Кетопрофен	1,03 (0,96–1,11)	0,94 (0,83–1,07)	1,12 (1,03–1,22)
Мелоксикам	1,02 (0,94–1,11)	0,96 (0,85–1,08)	1,18 (1,08–1,29)
Лорноксикам	1,06 (0,8–1,41)	0,65 (0,36–1,18)	1,08 (0,77–1,51)
Эторикоксиб	1,51 (1,41–1,62)	1,08 (0,96–1,22)	1,28 (1,17–1,40)
Цефекоксиб	0,96 (0,9–1,02)	0,99 (0,91–1,08)	1,15 (0,91–1,46)



Частота эндоскопического выявления язв и множественных эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки у пациентов, регулярно получавших мелоксикам и другие НПВП [31]

The frequency of endoscopic detection of ulcers and multiple erosions of the stomach and/or duodenum in patients who regularly received meloxicam and other NSAIDs [31]

после травм и операций [27]. Все исследования носили открытый наблюдательный характер, предполагали использование пассивного и активного контроля. Во всех работах

было зафиксировано 50–75% снижение интенсивности боли, и в ≥75% случаев пациенты и врачи оценили результат терапии как хороший или отличный.

Особый интерес представляют данные многоцентровых наблюдательных исследований, в которых изучалась терапия оригинальным мелоксикамом (Мовалис®) в реальной клинической практике. Так, в исследовании «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбагии, n=2078) на фоне приема мелоксикама пациенты отмечали уменьшение интенсивности боли на 64% и улучшение общего самочувствия на 54% по сравнению с исходными показателями. Через 2 нед терапии у 75,2% пациентов боль была полностью купирована [28]. В исследовании «ЭНТРОПИЯ» (ЭНтезопатия и Тендинит при Ревматической и Ортопедической Патологии: Исследование Явления) вошли 1227 пациентов. Через 2 нед лечения боль уменьшилась в среднем на 56%, а улучшение функции составило 63% по сравнению с исходными значениями [29]. В исследовании «РАПТОР» (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов) у 1115 пациентов интенсивность боли снизилась в среднем на 68,5% через 4–8 нед терапии [30].

Во всех российских работах наблюдалась также хорошая переносимость мелоксикама. Общее число нежелательных

явлений (НЯ), связанных с приемом препарата, в среднем составляло 10,5%, при этом угрожающих жизни лекарственных осложнений не выявлено. На фоне терапии препаратами группы контроля НЯ зарегистрированы в среднем у 29,8% пациентов.

Важную информацию о безопасности мелоксикама представляет анализ частоты развития язвенных и эрозивных изменений на фоне приема различных НПВП по данным эндоскопии. Согласно полученным результатам, частота выявления множественных эрозий и язв у пациентов, принимавших мелоксикам, не отличалась от таковой при использовании эторикоксиба, цефекоксиба, нимесулида и ацеклофенака и была статистически значимо меньше, чем при применении диклофенака, индометацина, кетопрофена и ибупрофена [31] (см. рисунок).

Таким образом, на сегодняшний день накоплена обширная доказательная база, демонстрирующая хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности мелоксикама (Мовалис®) в терапии РЗ. Включение НПВП в комплексное лечение многих РЗ позволяет успешно контролировать наиболее тягостные симптомы, связанные с поражением суставов, и улучшает КЖ пациентов.

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. 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 the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;3(11):48–52. (In Russ.)]
3. Pincus T, Castrejón 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. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):36–48. [Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. Population indicators of quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of the multicenter study of quality of life «MIRAGE»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2008;46(1):36–48. (In Russ.)]
5. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol*. 2000 Sep;53(9):895–907. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00204-3.
6. Anyfanti P, Triantafyllou A, Panagopoulos P, et al. Predictors of impaired quality of life in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1705–11. doi: 10.1007/s10067-015-3155-z. Epub 2015 Dec 23.
7. 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.
8. Park D, Kwon Y. Factors Affecting Quality of Life and Satisfaction in Patients with Arthritis after Change to a Fixed-Dose Naproxen/Esomeprazole Combination Drug. *Clin Orthop Surg*. 2020 Mar;12(1):86–93. doi: 10.4055/cios.2020.12.1.86. Epub 2020 Feb 13.
9. Bai S, Guo W, Feng Y, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jan;91(1):21–32. doi: 10.1136/jnnp-2019-320912. Epub 2019 Oct 28.
10. Steffen A, Holstiege J, Klimke K, et al. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):2111–20. doi: 10.1007/s00296-018-4161-7. Epub 2018 Oct 10.
11. Black RJ, Richards B, Lester S, et al. Factors associated with commencing and ceasing opioid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):351–7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.003.
12. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, et al. Delay in initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr;48(5):821–7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.003.
13. Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
14. Kvien T, Greenwald M, Peloso P, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 13;16:26. doi: 10.1186/s12891-015-0468-7.
15. D'Angelo S, Gilio M, D'Attino RM, et al. Observational study on the Quality of life of Italian Axial SpondyloArthritis patients (QUASAR): baseline data. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):748–55. Epub 2019 Apr 2.
16. Насонова ВА. Мелоксикам (мовалис) — селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2000;(4):16–21. [Nassonova VA. Meloxicam (Movalis) — is a selective COX-2 inhibitor in clinical practice.

- Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2000;(4):16-21. (In Russ.).
17. Насонов ЕЛ, Цветкова ЕС. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: перспективы лечения заболеваний человека. *Терапевтический архив*. 1998;(5):8-14. [Nasonov EL, Tsvetkova ES. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: new perspectives of human diseases management. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;(5):8-14. (In Russ.).]
18. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937.
19. Dequerker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):946-51. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.946.
20. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00367-8.
21. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
22. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
23. 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.
24. 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.
25. Masclee GMC, Straatman H, Arfi 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.
26. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив*. 2016;(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EN. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;(12):149-58. (In Russ.).]
27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Погожева ЕЮ и др. Старый друг: 25 лет использования мелоксикама в России. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):302-15. [Karateev AE, Nasonov EL, Pogozheva EYu, et al. An old friend: 25 years of meloxicam use in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):302-15 (In Russ.).]
28. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Эффективность мелоксикама при острой боли в спине: данные наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):24-30. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EY, et al. The efficacy of meloxicam in acute back pain: results of an observational non-interventional multicenter study. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):24-30. (In Russ.).]
29. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Загородний НВ, Погожева ЕЮ. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):21-8. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodni NV, Pogozheva EYu. Damage to periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(12):21-8. (In Russ.).]
30. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Загородний НВ и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив*. 2020;92(5):69-77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodni NV, et al. Control of pain in the early post-traumatic period in the outpatient practice. Results of the multi-center observational study RAPTOR (Rational Analgesia PostTraumatic: an Observational Research). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):69-77. (In Russ.).]
31. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных НПВП. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):40-5. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract against the background of taking various NSAIDs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(4):40-5. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.11.2021/29.12.2021/9.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Берингер Ингельхайм». 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 Boehringer Ingelheim. 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>

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

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

Важные аспекты терапии остеоартрита в период пандемии COVID-19

Лила А.М.^{1,2}, Чучалин А.Г.³, Торшин И.Ю.⁴, Громова О.А.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 117198, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2

Хроническое системное воспаление, существенно обостряющееся при COVID-19 или в условиях принудительной гиподинамии, отрицательно сказывается на состоянии пациентов с остеоартритом (ОА). И наоборот, заболевания, связанные с хроническим воспалением (ОА, ожирение, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дефицит эссенциальных микронутриентов и др.), являются фоном для более тяжелого течения коронавирусной инфекции. У пациентов с таким коморбидным фоном инфицирование вирусом SARS-CoV-2 обостряет хроническое системное воспаление посредством активации инфламмосомы NLRP3 при участии толл-рецепторов (ТЛР). Активация инфламмосомы — центральный механизм формирования так называемого цитокинового шторма, приводящего к пироптозу различных типов клеток и развитию полиорганной патологии, характерной для COVID-19. Кроме того, принудительная гиподинамия (иммобилизационный стресс) способствует развитию саркопении и усилению боли при ОА. Хондропротекторы хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген, ингибируют ТЛР и активацию инфламмосомы, тормозят потерю мышечной массы и могут проявлять прямое противовирусное действие (тормозить репликацию вируса SARS-CoV-2).

Ключевые слова: хондропротекция; остеоартрит; инфламмосома; толл-рецепторы; хондроитина сульфат.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Лила АМ, Чучалин АГ, Торшин ИЮ, Громова ОА.

Важные аспекты терапии остеоартрита в период пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(1):108–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-108-114

Important aspects of osteoarthritis therapy during the COVID-19 pandemic

Lila A.M.^{1,2}, Chuchalin A.G.³, Torshin I. Yu.⁴, Gromova O.A.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ³1, Ostrovitianov Str., Moscow 117998, Russia; ⁴44, Vavilova street, building 2, Moscow 119333, Russia

Chronic systemic inflammation, which is significantly exacerbated by COVID-19 or in conditions of induced physical inactivity, has a great negative effect on the condition of patients with osteoarthritis (OA). Conversely, diseases associated with chronic inflammation (OA, obesity, hypercholesterolemia, bronchial asthma, diabetes mellitus, chronic kidney disease, deficiency of essential micronutrients, etc.) are the background for a more severe course of coronavirus infection. In patients with this comorbid background, infection with SARS-CoV-2 exacerbates chronic systemic inflammation through activation of the NLRP3 inflammasome with the involvement of toll receptors (TLRs). Inflammasome activation is the central mechanism for the formation of the so-called cytokine storm, which leads to pyroptosis of various cell types and the development of multiple organ pathologies characteristic of COVID-19. In addition, induced physical inactivity (immobilization stress) contributes to the development of sarcopenia and increased pain in OA. The chondroprotectors chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured collagen inhibit TLR and inflammasome activation, inhibit muscle mass loss, and may exhibit a direct antiviral effect (inhibit the replication of the SARS-CoV-2 virus).

Key words: chondroprotection; osteoarthritis; inflammasome; toll receptors; chondroitin sulfate.

Contacts: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Lila AM, Chuchalin AG, Torshin IYu, Gromova OA. Important aspects of osteoarthritis therapy during the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):108–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-108-114

Перегрузка систем здравоохранения многих стран во время пандемии COVID-19 негативно повлияла на пациентов с остеоартритом (ОА), независимо от того, заболели они коронавирусной инфекцией или нет [1]. В частности, в период локдаунов в связи с COVID-19 произошла массовая задержка плановых операций эндопротезирования суставов у пациентов с ОА [2]. Например, в Швеции частота таких операций снизилась на 54%, артроскопии — на 42% [3].

В настоящей работе представлены результаты анализа комплекса взаимодействий между ОА и COVID-19. Обсуждается патофизиология COVID-19, на молекулярном уровне описаны взаимосвязи более тяжелого течения COVID-19 с коморбидной патологией (в том числе с ОА и ожирением), рассмотрены перспективы применения хондропротекторов — хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) — для ингибирования толл-рецепторов (ТЛР) при COVID-19, торможения развития саркопении и уменьшения боли у пациентов с ОА.

Взаимосвязь патогенетических механизмов COVID-19 и коморбидных заболеваний

Коморбидность, т. е. наличие у одного пациента нескольких различных заболеваний, связана с тяжелым течением COVID-19, которое может приводить к необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии или летальному исходу [4].

Наличие в организме хронического воспаления сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, интерферон (ИФН) γ , повышающих адгезию и активацию лейкоцитов и распад гранул тучных клеток. Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR, NF- κ B и продуктами метаболизма простагландинов. Нарушения регуляции этих сигнальных каскадов возникают при дефиците цинка, витамина А и других ретиноидов, витамина PP. Использование таких нутрицевтиков, как ХС, ГС и неденатурированный коллаген, может способствовать нормализации процессов регуляции сигнального каскада NF- κ B [1]. Повышение обеспеченности микронутриентами (фолаты, витамин D, витамин B₁, магний, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, L-аскорбат и ГС) приводит к более легкому течению COVID-19 [1]. Принимая во внимание крайне низкое потребление перечисленных микронутриентов в разных странах, восполнение этого дефицита можно считать важным ресурсом повышения эффективности и безопасности профилактики и терапии COVID-19 [5, 6].

ОА, ожирение и цитокиновый шторм при COVID-19

Связь между ОА и патогенезом COVID-19 наиболее наглядно проявляется при рассмотрении коморбидных заболеваний, встречающихся у больных ОА. Так, исследование мультиэтнической когорты россиян ($n=655$, средний возраст 43 ± 14 лет) показало, что многие коморбидные заболевания, включая язвенный колит, атеросклероз, ожирение, мочекаменную болезнь, острый инфаркт миокарда, желчнокаменную болезнь, и др., сопровождаются выраженным воспалительным компонентом. Основными ассоциированными с ОА коморбидными заболеваниями являются желчнокаменная болезнь, хроническая ишемия мозга, атеросклероз, тромбоз. Наличие у пациента 2 из этих 4 болезней соответствует чрезвычайно повышению риска ОА (отноше-

ние шансов, ОШ 56,3; 95% доверительный интервал, ДИ 17,4–181,6; $p < 10^{-20}$) [7]. Связь между ОА, ожирением и другими заболеваниями, ассоциированными с хроническим воспалением, опосредована особыми молекулярными механизмами.

В частности, инфламасома NLRP3 связывает хроническое воспаление, ожирение и утяжеление COVID-19. Инфламмасы представляют собой многобелковые комплексы, участвующие в активации воспалительного ответа, синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ18 и др.), которые вызывают *пироптоз* — особый вид программируемой гибели клеток. Гипертриглицеридемия, сопутствующая ожирению, активирует инфламмасы типа NLRP3, которые инициируют секрецию адипокинов и цитокинов. Инфицирование SARS-CoV-2 ускоряет ранее существовавшее системное воспаление у пациентов с ожирением, ассоциированным с ОА, посредством активации инфламмасы NLRP3 [8]. Инфламасома NLRP3 присутствует преимущественно в макрофагах и дендритных клетках. В большинстве случаев активация NLRP3 регулируется так называемыми патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, которые распознаются ТЛР (рис. 1).

В процессе активации инфламмасы NLRP3 клетки врожденного иммунитета обнаруживают вирусную РНК SARS-CoV-2 (с помощью ТЛР 3/7). Затем белки TRIF и MYD88 запускают каскады сигнальных путей, что приводит к активации факторов транскрипции NF- κ B и фактора регуляции ИФН (см. рис. 1). Массивный выброс фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ , ИЛ1 β , ИЛ8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина (МХП) 1, так называемый цитокиновый шторм, наблюдаемый в острой фазе у пациентов с COVID-19, связан с избыточной гибелью клеток вследствие пироптоза. SARS-CoV-2 индуцирует NLRP3-зависимый пироптоз в макрофагах, который запускается как через ионный канал виропорин 3a, так и через взаимодействие белка ORF8b с LRR-доменом инфламмасы NLRP3. Именно эти молекулярные механизмы и связаны с индукцией цитокинового шторма, приводящего к тяжелому течению COVID-19 [8].

Для ингибирования инфламмасы при COVID-19, особенно на фоне ожирения и ОА, могут использоваться фармакотерапевтические и нутрицевтические средства. Например, молекулы акалабрутиниба ингибируют фермент тирозинкиназу Брутона, которая непосредственно активирует инфламмасому NLRP3. Применение данного препарата у пациентов с тяжелой формой COVID-19 способствовало снижению уровня биомаркеров воспаления в сыворотке крови [9]. Колхицин был успешно протестирован в качестве ингибитора инфламмасы NLRP3: наблюдались повышение выживаемости пациентов с COVID-19, торможение активации каспазы 1 и последующего процессинга ИЛ1 β и ИЛ18 [10].

Однако эти фармакотерапевтические средства и их аналоги, ингибирующие активацию инфламмасы, отличаются высокой токсичностью, которая ограничивает возможность их использования у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Поэтому у больных ОА с ожирением и другой коморбидной патологией для подавления связанной с COVID-19 активации воспаления целесообразно применять нутрицевтические средства: мелатонин, N-ацетилцистеин, цинк, ГС и ХС [11].

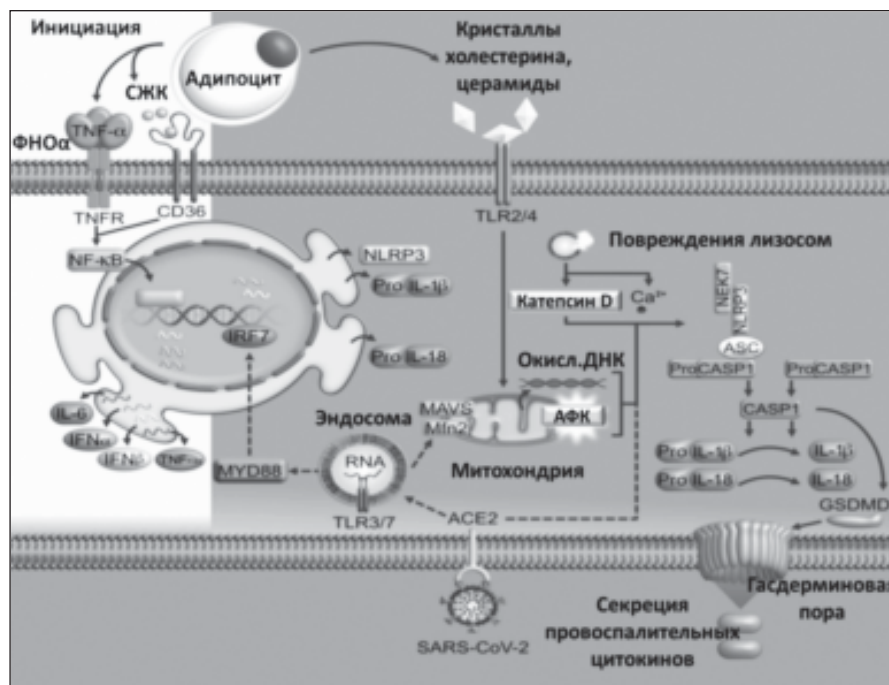


Рис. 1. COVID-19, инфламмоса NLRP3 и пироптоз, стимулируемый ожирением. Пироптоз, в том числе у больных ОА с ожирением, характеризуется образованием пор в клеточной мембране с участием гасдермина D (GSDMD). Образование этих пор приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Вирус SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и другие белки-рецепторы на поверхности клеточной мембраны, широко представленные в жировой ткани, для проникновения в клетки. Интернализация рецепторов с вирусными частицами приводит к активации внутриклеточных TLR, усилению экспрессии провоспалительных цитокинов и олигомеризации инфламмосы NLRP3. Активация инфламмосы NLRP3 наряду с образованием гасдерминовых пор стимулирует набухание клеточной мембраны и пироптоз клеток, особенно макрофагов и лимфоцитов. Гипертриглицеридемия, вызывая активацию TLR на поверхности мембраны клетки, усиливает эти эффекты. СЖК — свободные жирные кислоты; CD36 — мембранный белок, экспрессируемый на поверхности макрофагов, компонент системы врожденного иммунитета; IRF7 — интерферон-регуляторный фактор; MAVS — противовирусный сигнальный белок; Mfn2 — митофузин 2; АФК — активные формы кислорода; NEK7 — киназа, важная для цикла деления клетки и образования митотического веретена; CASP1 — каспаза 1, протеолитический фермент, расщепляющий белки-предшественники ИЛ1 и ИЛ18, индуктор пироптоза; ProCASP1 — белок-предшественник каспазы 1

Fig. 1. COVID-19, NLRP3 inflammasome and obesity-induced pyroptosis. Pyroptosis, including in OA patients with obesity, is characterized by the formation of pores in the cell membrane with the participation of gasdermin D (GSDMD). The formation of these pores leads to the release of pro-inflammatory cytokines. The SARS-CoV-2 virus uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and other receptor proteins on the cell membrane surface, widely present in adipose tissue, to enter cells. Internalization of receptors with viral particles leads to the activation of intracellular TLRs, increased expression of pro-inflammatory cytokines, and oligomerization of the NLRP3 inflammasome. Activation of the NLRP3 inflammasome, along with the formation of gasdermin pores, stimulates swelling of the cell membrane and pyroptosis of cells, especially macrophages and lymphocytes. Hypertriglyceridemia, by causing TLR activation on the cell membrane surface, enhances these effects. FFA, free fatty acids; CD36 is a membrane protein expressed on the surface of macrophages, a component of the innate immune system; IRF7, interferon-regulatory factor; MAVS, antiviral signaling protein; Mfn2, mitofusin 2; ROS, reactive oxygen species; NEK7 is a kinase important for the cell division cycle and the formation of the mitotic spindle; CASP1, caspase 1, proteolytic enzyme that cleaves IL1 and IL18 precursor proteins, pyroptosis inducer; ProCASP1, caspase 1 precursor protein

Глюкозамин ингибирует экспрессию ИЛ1β, нарушая сборку инфламмосы NLRP3 и сохраняя целостность митохондрий. В результате уменьшаются образование активных форм кис-

лорода в митохондриях и активация NF-κB в макрофагах. Пероральный прием глюкозамина в эксперименте снижал концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα в легких у мышей, которым вводили кристаллы мочевой кислоты. Эти результаты позволяют предположить, что использование глюкозамина может предотвращать осложнения, связанные с избыточной активацией инфламмосы NLRP3 при COVID-19 [12].

Перспективы применения ХС для ингибирования TLR при COVID-19

Избыточная активность TLR приводит к хронизации воспаления при ОА. Как показано выше, при COVID-19 избыточная активация инфламмосы является центральным механизмом формирования цитокинового шторма. Поэтому ингибирование TLR может быть перспективным для повышения эффективности терапии и снижения риска цитокинового шторма.

В работе И.Ю. Торшина и соавт. [13] проанализированы механизмы, посредством которых хондропротекторы на основе стандартизированных форм ХС могут уменьшать активность TLR. В частности, результаты хемореактивного анализа позволяют утверждать, что дисахариды ХС ингибируют TLR типов 2/4/7/8/9. С помощью антагонистов TLR4, основанных на производных глюкозамина, можно добиться более высокой стабилизации белок-белкового комплекса TLR4-MD2 и подавления липополисахарид-стимулированного сигнала TLR4. В эксперименте показано, что экзогенный ХС повышал экспрессию структурного белка COMP и снижал экспрессию провоспалительных TLR2, TLR4, NF-κB в хряще [14].

TLR, которые участвуют в процессах активации инфламмосы, могут ингибироваться посредством молекул ХС. Как известно, основной молекулярный механизм действия ХС, в том числе при ОА, — блокада провоспалительного каскада NF-κB [15]. Липополисахариды (ЛПС) патогенных микроорганизмов распознаются TLR и приводят к активации NF-κB, что поддерживает воспаление при ОА и при COVID-19. ЛПС, полученные от паци-

ентов с ОА, использовали для обработки макрофагов линии THP1 в культуре, что вызывало активацию передачи сигналов рецептора TLR2/4 и дозозависимое повышение уровня

ИЛ1β. Данный эффект блокировался при введении раствора ХС в эти клеточные культуры [16].

Связанные с COVID-19 ограничения и саркопения, использование ХС и ГС

Специалисты по спортивной медицине бьют тревогу: негативное влияние гиподинамии, связанной с принудительным ограничением двигательной активности человека, весьма быстро проявляется сразу на нескольких уровнях: в мышечной, сердечно-сосудистой, метаболической, эндокринной и нервной системах [17]. В режиме принудительного ограничения подвижности населения истощение мышц происходит быстро и обнаруживается уже в течение 2 дней (!) вынужденной гиподинамии. Поэтому взрослым с ОА коленного сустава в период локдауна настоятельно рекомендуется ежедневное поддержание хотя бы минимального уровня физической активности (интенсивная ходьба в течение не менее 10 мин) [18].

Потеря мышечной массы при вынужденной гиподинамии связана с денервацией волокон, повреждением нервно-мышечных соединений, подавлением синтеза белков и усилением распада мышечного белка. Принудительная гиподинамия также отрицательно влияет на гомеостаз глюкозы, поскольку даже несколько дней уменьшения общего числа шагов или чрезмерно длительный постельный режим снижают чувствительность к инсулину (главным образом, в мышцах). Кроме того, аэробная емкость организма нарушается на всех уровнях усвоения кислорода: от сердечно-сосудистой системы (включая периферическое кровообращение) до окислительной функции скелетных мышц. Нарушения энергетического баланса при гиподинамии связаны с интенсификацией отложения жировой ткани и нарастающим системным воспалением, усугубляющим потерю мышечной массы. Важно отметить, что эти пагубные последствия принудительной гиподинамии могут быть уменьшены при регулярном выполнении индивидуально подобранного комплекса физических упражнений [17]. При этом для поддержания анаболических процессов в мышцах необходимы не только адекватные физические нагрузки, но и диета, содержащая достаточное количество микронутриентов.

Молекулярные механизмы действия хондропротекторов ХС и ГС при саркопении исследовались в систематическом анализе 31 625 публикаций по данной проблеме [19]. Взаимодействуя с рецептором CD44, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный фактор NF-κB, уровень которого повышен при атрофии мышц. Кроме того, ХС/ГС предоставляют «строительный» материал для регенерации соединительной ткани вокруг миоцитов. TLR4 характеризуется повышенной экспрессией при старении, что сопровождается

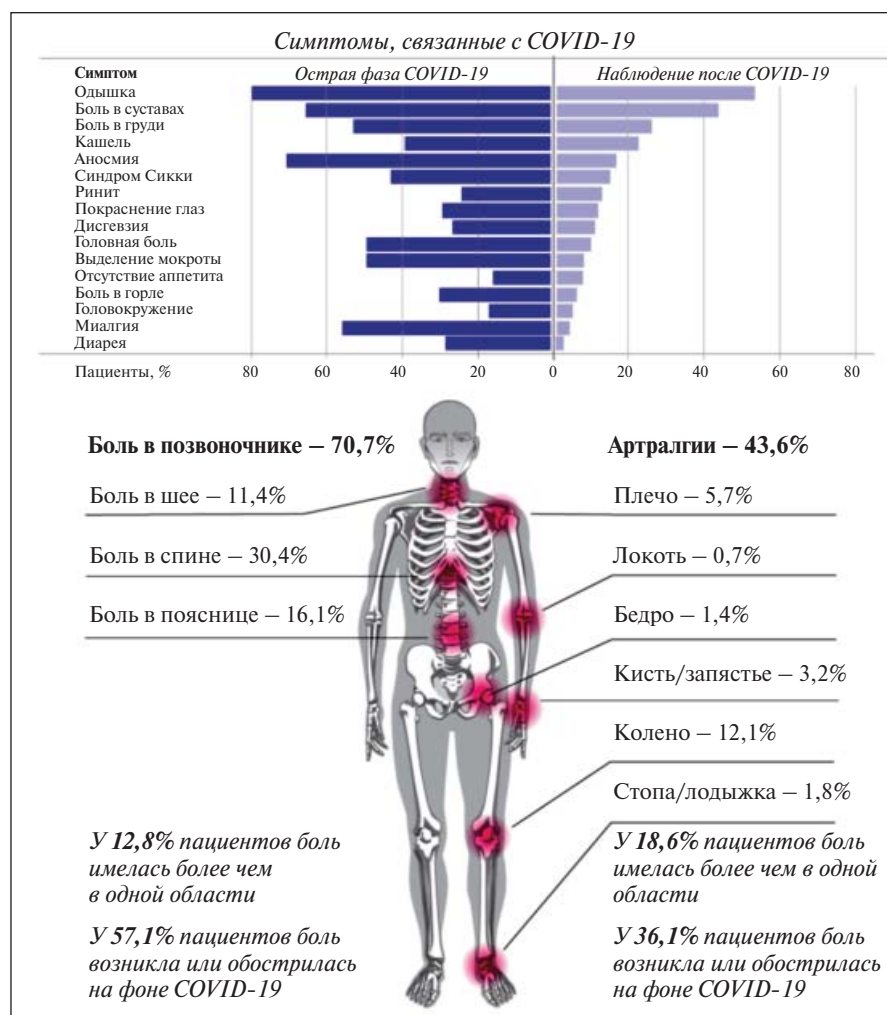


Рис. 2. Частота болевой симптоматики (в том числе боли в суставах) при COVID-19 [22–24]

Fig. 2. Frequency of pain symptoms (including joint pain) in COVID-19 [22–24]

снижением чувствительности к инсулину, уменьшением объема и силы мышц [19].

У пациентов с ОА коленного сустава ($n=36$, возраст 50–70 лет) прием ГС *per os* (1500 мг/сут, 12 нед) уменьшал боль и увеличивал мышечную силу при проведении тренировок с отягощением. На фоне такой терапии максимальная работа концентрических мышц увеличивалась на 0,24 Дж/кг по сравнению с плацебо (95% ДИ 0,06–0,42; $p=0,01$) [20].

Эффективность терапии с использованием парентеральной формы ХС (Хондрогард) изучалась у пациентов с ОА коленного сустава II стадии и функциональной недостаточностью суставов 1-й степени ($n=82$). Пациенты 1-й группы ($n=42$) получали Хондрогард 100 мг в 1 мл внутримышечно через день, первые 3 инъекции – по 1 мл, при хорошей переносимости начиная с 4-й инъекции – по 2 мл (курс лечения – 25 инъекций, 50 дней); пациентам 2-й группы ($n=40$) назначали целекоксиб в дозе 200 мг/сут с возможностью ее снижения до 100 мг/сут и отказа от лечения. Терапия препаратом Хондрогард хорошо переносилась пациентами и сопровождалась значимым улучшением балльной оценки интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (U-тест=7,79; $p<0,0001$), уменьшением степени тяжести ОА по индексам

Лекена (U-тест=7,79; $p<0,0001$) и WOMAC (U-тест=7,12; $p<0,0001$). Показано уменьшение числа сочетанных признаков синовита и тендинита в 1-й группе в сравнении со 2-й. У пациентов, получавших Хондрогард, также зарегистрировано выраженное улучшение показателей подшкал индекса Лекена («Боль и дискомфорт», «Дистанция ходьбы», «Повседневная активность») и WOMAC [21].

Усиление болевых ощущений у пациентов с ОА в период COVID-19

Результаты российского исследования пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями ($n=156$) показали негативное влияние перенесенного COVID-19 на течение заболеваний суставов, которое ухудшилось у 39,7% обследованных [22]. Боль в суставах встречается почти у 70% пациентов в острой фазе COVID-19 и у 18–27% при постковидном синдроме, миалгии – у 52–60% и у 10–20% больных соответственно (рис. 2) [23, 24].

Доказано негативное влияние локдаунов, вводимых для профилактики COVID-19, на выраженность болевых ощущений и функциональный статус пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов [25]. У пациентов с ОА коленного сустава наблюдалось более быстрое прогрессирование боли, чем у страдающих ОА тазобедренного сустава [25]. При этом большинство пациентов с ОА готовы были принять повышенный риск заражения SARS-CoV-2, но не откладывать плановую операцию эндопротезирования сустава [26].

Хондропротекторы ХС и ГС, подавляя воспалительные изменения, могут способствовать уменьшению болевых ощущений у пациентов с ОА в условиях принудительной гиподинамии. ХС и ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов. Связываясь с рецептором CD44, ХС и ГС ингибируют провоспалительный транскрипционный фактор NF- κ B, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулируют синтез IgA в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопэтина и ИФН [27].

Применение ХС и ГС тормозит синтез провоспалительных простагландинов, участвующих в формировании боли. Комбинация ГС и ХС приводит к снижению уровня простагландина E_2 в синовиальной жидкости. В рандомизированном исследовании пациенты с болезненностью в суставах и со смещением диска по данным магнитно-резонансной томографии получали комбинацию ГС 1500 мг/сут и ХС 1200 мг/сут или трамадол 50 мг/сут (контрольная группа). Через 8 нед отмечено значимое снижение уровня простагландина E_2 в группе ХС + ГС [28].

В метаанализе 8 контролируемых исследований ($n=771$, средний возраст $53,6\pm 6,2$ года) оценивались результаты применения стандартизированного препарата ХС (Хондрогард) в комплексной терапии ОА. На фоне лечения отмечались существенное уменьшение боли по ВАШ, а также положительная динамика по индексу Лекена и WOMAC [29].

Перспективным направлением лечения ОА является совместный прием ХС/ГС с неденатурированным коллагеном. Препараты коллагена применяются у пациентов с различными заболеваниями – ОА, саркопения, ревматоидный артрит. Они могут давать особенно благоприятные результаты при сочетании этих заболеваний с COVID-19 [30].

Стандартизированные экстракты неденатурированного

коллагена II типа (НКП) являются основой современных хондропротекторных препаратов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НКП способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, индуцирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами, НКП ускоряет реконструкцию матрикса суставного хряща и подавляет провоспалительное действие эндогенных коллагенов. Этот эффект может быть усилен за счет назначения НКП в комбинации с ХС/ГС, которые имеют иные механизмы действия [30].

Другие аспекты терапевтического влияния ХС и ГС при COVID-19

Глюкозамин является неотъемлемым компонентом полисахаридных цепей ХС. При попадании ХС в организм происходит его последовательный гидролиз до олигосахаридов, затем дисахаридов, которые могут метаболизироваться до глюкозамина и глюкуроновой кислоты [15]. Поэтому ХС можно рассматривать как особую фармацевтическую форму, которая приводит к замедленному высвобождению глюкозамина в процессе биотрансформаций молекул ХС в организме.

Хемореактомный скрининг 2752 препаратов позволил выявить 20 микронутриентов, которые оказывают *прямое противовирусное действие* (ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero E6) в сочетании с минимальными побочными эффектами [31]. Среди этих «антикоронавирусных» микронутриентов (β -каротин, ретинол, УС и др.) ГС характеризовался наилучшим профилем безопасности, в том числе минимальным влиянием на ворм здоровых людей.

Кроме того, ГС оказывает *положительное действие на микробиом кишечника*. Существующий у пациента дисбиоз кишечника облегчает инвазию коронавирусов [32].

Был проведен сравнительный хеомикробиомный анализ ГС, диклофенака, ацетилсалициловой кислоты и других пребиотиков. Ингибирование болезнетворных бактерий микробиома молекулой ГС способствует уменьшению выраженности хронического системного воспаления и гиперактивации TLR [33].

Заключение

Характерной чертой тяжелого течения COVID-19 у больных ОА является неконтролируемая воспалительная реакция организма, приводящая к обострению ОА. Принудительная гиподинамия усугубляет деструктивные процессы в хрящевой ткани суставов, ослабляет мышцы, снижает вентиляцию легких и сердечно-сосудистый кровоток. Профилактика обострений ОА в период COVID-19, как и последующая реабилитация пациентов с ОА, перенесших эту инфекцию, должны включать как адекватную двигательную активность, так и хондропротективную терапию.

ХС и ГС не только оказывают благоприятное воздействие на пораженный сустав, но и способствуют снижению активности системного воспаления. Вирусемия SARS-CoV-2 обостряет системное воспаление посредством активации инфламмосомы NLRP3 через TLR, а также индуцирует гибель клеток различных тканей за счет пироптоза. Системное противовоспалительное действие ХС и ГС заключается в ингибировании биологических эффектов TLR2/4/8.

Представленные в настоящей работе перспективы при-

менения хондропротекторов при ОА в условиях COVID-19 относятся только к препаратам на основе фармацевтических субстанций ХС/ГС с высокой степенью очистки от неорганических и органических примесей и стандартизации состава. Например, препарат Хондрогард (ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) производится на основе фармацевтической субстанции, содержащей 99,9% ХС, полученной из хрящей быка, стандартизированной по распределению молекулярных масс ХС (15–17 кДа) и по сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата). Отсутствие гепатотоксичных и нефротоксичных примесей в данной субстанции ХС является одним из факторов безопасности дол-

говременного применения препарата. Более того, стандартизированные ХС/ГС могут проявлять гепатопротекторные (устранение гиперлипидемии, повышение экспрессии липолитического гепатокина ФРФ21, таргетное действие на сигнальный путь FGF19-FGFR4, снижение уровня провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, МХП1 и СРБ, влияние на каскад арахидоновой кислоты и нейтрализация аммиака) и нефропротекторные (восполнение дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибирование синтеза провоспалительного оксида азота в макрофагах, модуляция активности процессов О-гликозилирования) свойства, что особенно важно в период COVID-19 [34, 35].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавируса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronavirus]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p.].
2. Dell'Isola A, Kiadaliri A, Turkiewicz A, et al. The impact of first and second wave of COVID-19 on knee and hip surgeries in Sweden. *J Exp Orthop*. 2021 Aug 13;8(1):60. doi: 10.1186/s40634-021-00382-7.
3. Cherry L, Gates L, Culliford D, et al. COVID-19 lockdown disrupts support networks integral to maintaining foot health: a mixed-methods study. *J Foot Ankle Res*. 2021 Jun 30;14(1):46. doi: 10.1186/s13047-021-00486-4.
4. Mendy A, Apewokin S, Wells AA, Morrow AL. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020 Jun 27:2020.06.25.20137323. doi: 10.1101/2020.06.25.20137323.
5. Гусев ЕИ, Захарова ИН, редакторы. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 736 с. [Gusev EI, Zakharova IN, redaktory. *Vitamin D. Smena paradigm* [Vitamin D. Paradigm shift]. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 736 p.].
6. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo* [Micronutrients and reproductive health. Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p.].
7. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):28-39. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Prospects of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and trace element status. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):28-39. (In Russ.)].
8. Lyppez-Reyes A, Martinez-Armenta C, Espinosa-Vélazquez R, et al. NLRP3 Inflammation: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 30;11:570251. doi: 10.3389/fimmu.2020.570251.
9. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 Jun 5;5(48):eabd0110. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0110. Epub 2020 Jun 5.
10. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1286-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712. Epub 2020 Jul 30.
11. McCarty MF, Iloki Assanga SB, Lewis Lujan L, et al. Nutraceutical Strategies for Suppressing NLRP3 Inflammation Activation: Pertinence to the Management of COVID-19 and Beyond. *Nutrients*. 2020 Dec 25;13(1):47. doi: 10.3390/nut13010047.
12. Chiu HW, Li LH, Hsieh CY, et al. Glucosamine inhibits IL-1 expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2019 Apr 3;9(1):5603. doi: 10.1038/s41598-019-42130-z.
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):123-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
14. Korotkyi O, Huet A, Dvorshchenko K, et al. Probiotic Composition and Chondroitin Sulfate Regulate TLR2/4-Mediated NF- κ B Inflammatory Pathway and Cartilage Metabolism in Experimental Osteoarthritis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Aug;13(4):1018-32. doi: 10.1007/s12602-020-09735-7. Epub 2021 Jan 18.
15. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88-97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
16. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF- κ B activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jan;25(1):166-74. doi: 10.1016/j.joca.2016.08.012
17. Narici M, Vito G, Franchi M, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci*. 2021 Apr;21(4):614-35. doi: 10.1080/17461391.2020.1761076. Epub 2020 May 12.
18. Jakiela JT, Waugh EJ, White DK. Walk At Least 10 Minutes a Day for Adults With Knee Osteoarthritis: Recommendation for Minimal Activity During the COVID-19 Pandemic. *J Rheumatol*. 2021 Feb;48(2):157-9. doi: 10.3899/jrheum.200914. Epub 2020 Aug 15.
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
20. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Aug;92(8):1185-93. doi: 10.1016/j.apmr.2011.03.009.
21. Сарвилина ИВ. Об эффективности применения парентеральной формы хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом при функциональной недостаточности суставов 1-й степени. Врач. 2022;33(1):31-40. [Sarvilina IV. On the effectiveness of the parenteral form of chondroitin sulfate in patients

- with osteoarthritis with functional joint insufficiency of the 1st degree. *Vrach*. 2022;33(1):31-40. (In Russ.).
22. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP COVID-19 и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2021;59(6):666–75.
- [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, et al. The course and outcomes of COVID-19 in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: preliminary data from the COVID-19 NIIR/ARR register and literature review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(6):666–75. (In Russ.).]
23. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
24. Bakilan F, Gokmen IG, Ortanca B, et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14734. doi: 10.1111/ijcp.14734. Epub 2021 Aug 18.
25. Endrasser F, Brait M, Linser M, et al. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Aug;28(8):2435-43. doi: 10.1007/s00167-020-06104-3. Epub 2020 Jun 18.
26. Alhassan E, Siaton BC, Hochberg MC. Did COVID-19 impact osteoarthritis – clinical perspective? *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jan 1;34(1):68-72. doi: 10.1097/BOR.0000000000000851.
27. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
28. Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2015;20(3):e278-e283.
29. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of osteoarthritis treatment with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):18-29. (In Russ.).]
30. Wang H. A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies. *Polymers (Basel)*. 2021 Nov 9;13(22):3868. doi: 10.3390/polym13223868. PMID: 34833168
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Журавлев ЮИ. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):191-211. [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactomic screening of the effects of pharmacological drugs on SARS-CoV-2 and human virom as an information basis for decision-making on COVID-19 pharmacotherapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(2):191-211. (In Russ.).]
32. Громова ОА, Торшин ИЮ, Чучалин АГ, Максимов ВА. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретенного иммунитета. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):66-73. [Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov VA. Microbiome, probiotics and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;188(4):66-73. (In Russ.).]
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Наумов АВ, Максимов ВА. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(3):270-82. [Gromova OA, Torshin IYu, Naumov AV, Maksimov VA. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(3):270-82. (In Russ.).]
34. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА. Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(4):515-25. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(4):515-25. (In Russ.).]
35. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Лиманова ОА, Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(1):23-34. [Torshin IYu, Lila AM, Limanova OA, Gromova OA. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in osteoarthritis in combination with pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):23-34. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.11.2021/21.12.2021/29.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Чучалин А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

К юбилею Е.Г. Зоткина



19 декабря 2021 г. исполнилось 60 лет Евгению Германовичу Зоткину, заместителю директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), доктору медицинских наук, врачу-ревматологу высшей категории.

Евгений Германович более 30 лет трудовой жизни посвятил развитию российской медицины и медицинской науки. После окончания с отличием Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова он проходил службу в Группе советских войск в Германии в должности начальника медицинского пункта, а в 1988 г. поступил в адъюнктуру Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на кафедру гематологии и клинической иммунологии, где выполнял научные исследования, посвященные изучению гемостаза при ревматических заболеваниях под руководством выдающегося ученого и клинициста академика В.И. Мазурова. После успешной защиты кандидатской диссертации Е.Г. Зоткин продолжил работу на кафедре в качестве преподавателя, активно занимаясь клинической, научной и исследовательской работой. За короткое время он внедрил методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексное лечение больных с аутоиммунными и гематологическими заболеваниями. Его исследования, связанные с изучением остеопороза и саркопении, заняли достойное место среди работ,

посвященных гериатрическим проблемам в ревматологии, и нашли отражение в более чем 100 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях.

В последующем Евгений Германович возглавлял кафедру геронтологии, гериатрии и сестринского дела в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», а также выполнял обязанности декана факультета сестринского образования и медико-социальной работы. Он внес значительный вклад в разработку учебных программ последипломной подготовки не только специалистов с высшим медицинским образованием, но и медицинских сестер и социальных работников.

Евгений Германович проявил себя как талантливый клиницист, яркий представитель санкт-петербургской медицинской школы, активно занимаясь лечебной работой в университете, Городской ревматологической больнице №25 и Городском медико-социальном гериатрическом центре. В течение 20 лет он возглавлял городской центр профилактики остеопороза, который был организован при активной поддержке Л.И. Беневоленской, руководителя отдела НИИР им. В.А. Насоновой. Собранный им и его сотрудниками материал лег в основу докторской диссертации «Остеопороз при ревматических заболеваниях».

В НИИР им. В.А. Насоновой Евгений Германович продолжает активную практическую деятельность по оказанию медицинской помощи наиболее тяжелым и сложным пациентам с различными ревматическими заболеваниями.

В течение последних лет он является первым заместителем директора НИИР им. В.А. Насоновой, единственного и уникального учреждения — лидера отечественной ревматологии, определяющего основные направления научной и практической деятельности в этой области медицины в нашей стране. Деятельность Е.Г. Зоткина на этом посту имеет важное значение как для развития российской ревматологической науки, так и для совершенствования оказания специализированной ревматологической помощи.

Е.Г. Зоткин является членом президиума Российской ассоциации по остеопорозу, членом правления Ассоциации ревматологов России.

Евгений Германович — открытый, добрый и отзывчивый человек, по праву пользующийся уважением коллектива института и всего ревматологического сообщества.

Сотрудники НИИР им. В.А. Насоновой поздравляют Евгения Германовича с юбилеем и желают ему отличного здоровья, благополучия, многих лет активной плодотворной научной, клинической и преподавательской деятельности и дальнейших творческих успехов.

Михаилу Петровичу Манцерову – 60 лет



1 января 2022 г. исполнилось 60 лет Михаилу Петровичу Манцерову, доктору медицинских наук, заслуженному врачу Российской Федерации, главному врачу ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

После окончания в 1979 г. Московского суворовского военного училища Михаил Петрович поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. После завершения учебы в академии в течение ряда лет он проходил службу в Южной группе советских войск в Венгрии в должности начальника медицинского пункта части, а затем начальника специального факультета Военной академии им. М.В. Фрунзе. В дальнейшем 25 лет он посвятил службе в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко, где прошел путь

от врача-специалиста до заместителя начальника госпиталя, от лейтенанта до полковника медицинской службы. В 2008 г. М.П. Манцеров защитил докторскую диссертацию по специальностям «Хирургия» и «Лучевая диагностика» в области инструментальной диагностики и малоинвазивного эндоскопического лечения патологических изменений фатеральной зоны.

После увольнения с военной службы он последовательно работал в Территориальном фонде ОМС Московской области в должности заместителя начальника управления по защите прав застрахованных, заместителем главного врача Центральной клинической больницы РАН, начальником отдела медико-санитарной части №119 Федерального медико-биологического агентства России.

В течение последних 4 лет Михаил Петрович занимает ключевую административную должность — главного врача НИИР им. В.А. Насоновой, совмещая ее с клинической работой врача-эндоскописта.

Михаил Петрович — грамотный и педантичный организатор здравоохранения, чуткий и внимательный врач. Неутомимая энергия и деловые качества, взвешенность, настойчивость при принятии решений, умение работать с людьми, дальновидность, широта мышления и активная жизненная позиция снискали ему заслуженное уважение коллег.

Сотрудники НИИР им. В.А. Насоновой сердечно поздравляют Михаила Петровича с юбилеем и от всей души желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия и реализации новых творческих идей на благо отечественной ревматологии.