

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, член-корр. РАН, 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, академик 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 тромбозопаления 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(3)

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

Л. 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(3):1–114

Подписано в печать 17.06.2022

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(3)

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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, Academician 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

Шумилова А.А., Травкина Е.И., Решетняк Т.М.

Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Тремаскина П.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Глухова С.И.,
Сухина А.В., Смирнов А.В., Лиля А.М.*

Анализ 5-летних клинических и рентгенологических исходов у больных псориатическим артритом, наблюдавшихся в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Предварительные данные	14
---	----

Кусевич Д.А., Олюнин Ю.А., Насонов Е.Л.

Сравнение эффективности и безопасности оригинального ритуксимаба и его биоаналога в рутинной клинической практике	21
---	----

Авдеева А.С., Алексеева О.Г., Рыбакова В.В., Насонов Е.Л.

Взаимосвязь лабораторных биомаркеров и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба	29
--	----

Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Бабак В.В.

Поздняя отсроченная нейтропения, индуцированная анти-В-клеточной терапией ритуксимабом, у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами	37
--	----

*Четина Е.В., Глемба К.Е., Маркова Г.А., Нарышкин Е.А.,
Таскина Е.А., Макаров М.А., Лиля А.М.*

Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита коленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови	42
---	----

*Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н.,
Котовская Ю.В., Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н.*

Особенности гериатрического статуса у пожилых пациентов с остеоартритом в сочетании с невропатической болью: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ	50
---	----

Хабиров Ф.А., Рогожин А.А., Исмагилова А.А., Сабирова Л.Ф.

Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбоишалгией	60
---	----

Сарвилина И.В., Дыдыкина И.С., Лиля А.М.

Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID	67
---	----

Зонова Е.В., Орлов Д.Н., Кабаргина А.С.

Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные	75
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Reem Diab, Mohammad Shahidi Dadras, Azadeh Rakhshan, Ali Kaddah,
Fahimeh Abdollahimajd, Hamideh Moravvej*

Development of leukocytoclastic vasculitis during long-term methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: description of two clinical cases	81
---	----

Елисеев М.С., Желябина О.В.

Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры	85
--	----

Денисов Л.Н., Нестеренко В.А., Смирнов А.В.

Пигментный вилонодулярный синовит: обзор литературы и описание клинического случая	91
--	----

ОБЗОРЫ

Олюнин Ю.А.

Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология?	96
--	----

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Дацина А.В.

Особенности клинических и гистологических вариантов панникулита у детей	103
---	-----

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е.

Диациреин в терапии хронической скелетно-мышечной боли	110
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Shumilova A.A., Travkina E.I., Reshetnyak T.M.

Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: classification, etiology, pathogenesis	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Tremaskina P.O., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Glukhova S.I.,
Sukhinina A.V., Smirnov A.V., Lila A.M.*

Analysis of 5-year clinical and radiological outcomes in patients with psoriatic arthritis observed as part of the Treat to target strategy. Preliminary data	14
--	----

Kusevich D.A., Olyunin Yu.A., Nasonov E.L.

Comparison of the efficacy and safety of the original rituximab and its biosimilar in routine clinical practice	21
---	----

Avdeeva A.S., Alekseeva O.G., Rybakova V.V., Nasonov E.L.

Relationship between laboratory biomarkers and ultrasonographic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis treated with a rituximab biosimilar	29
--	----

Beketova T.V., Popov I.Yu., Babak V.V.

Late-onset neutropenia induced by anti-B cell therapy with rituximab in patients with ANCA-associated systemic vasculitis	37
---	----

*Chetina E.V., Glemba K.E., Markova G.A., Naryshkin E.A.,
Taskina E.A., Makarov M.A., Lila A.M.*

Prediction of the development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood	42
--	----

*Naumov A.V., Vorobieva N.M., Khovasova N.O., Tkacheva O.N.,
Kotovskaya Yu.V., Selezneva E.V., Ovcharova L.H.*

Features of geriatric status in elderly patients with osteoarthritis combined with neuropathic pain: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT	50
--	----

Khabirov F.A., Rogozhin A.A., Ismagilova A.A., Sabirova L.F.

An open prospective study of the efficacy and safety of therapy with a bioactive concentrate of small marine fish in patients with vertebrogenic lumboschialgia	60
--	----

Sarvilina I.V., Dydykina I.S., Lila A.M.

Current possibilities of pharmacological correction of neuroimmune joint damage in patients with knee osteoarthritis in long COVID conditions	67
--	----

Zonova E.V., Orlov D.N., Kabargina A.S.

The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data	75
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

*Reem Diab, Mohammad Shahidi Dadras, Azadeh Rakhshan,
Ali Kaddah, Fahimeh Abdollahimajd, Hamideh Moravvej*

Development of leukocytoclastic vasculitis during long-term methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: description of two clinical cases	81
--	----

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples	85
---	----

Denisov L.N., Nesterenko V.A., Smirnov A.V.

Pigmented villonodular synovitis: literature review and case report	91
---	----

REVIEWS

Olyunin Yu.A.

Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology?	96
--	----

Egorova O.N., Tarasova G.M., Datsina A.V.

Clinical and histological variants of panniculitis in children	103
--	-----

Polishchuk E.Yu., Karateev A.E.

Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain	110
--	-----

Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез

Шумилова А.А.¹, Травкина Е.И.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

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

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

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

Поражение кожи и слизистых оболочек при системной красной волчанке (СКВ), хотя и не является грозным симптомом, значительно ухудшает качество жизни пациентов. Кожные проявления СКВ могут возникать как в дебюте заболевания, так и в более позднем периоде. Хотя в последних классификационных критериях СКВ изменения кожи и слизистых оболочек четко сгруппированы, верификация диагноза требует многопрофильного подхода. В этиологии СКВ играют роль факторы внешней среды, гормональные нарушения, генетическая предрасположенность. Дальнейшие исследования позволят обнаружить различия в подтипах кожной красной волчанки и будут способствовать разработке новых методов терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка; поражение кожи; поражение слизистых оболочек; кожная красная волчанка.

Контакты: Анастасия Александровна Шумилова; dr.anashumilova@gmail.com

Для ссылки: Шумилова АА, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез. Современная ревматология. 2022;16(3):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13

Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: classification, etiology, pathogenesis *Shumilova A.A.¹, Travkina E.I.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}*

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

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

Skin and mucous membranes lesions in systemic lupus erythematosus (SLE) significantly impair the quality of life of patients, although they are not a formidable manifestation of the disease. Skin manifestations of SLE can occur both at the onset and on the late stage of the disease. Although skin and mucous membranes lesions are clearly grouped in the latest classification criteria for SLE, verification of the diagnosis requires a multidisciplinary approach. In the etiology of SLE, environmental factors, hormonal factors, and genetic predisposition play a role. Further research will reveal differences in subtypes of cutaneous lupus erythematosus and will facilitate the development of new therapies.

Key words: systemic lupus erythematosus; skin lesions; mucous membranes lesions; cutaneous lupus erythematosus.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Shumilova; dr.anashumilova@gmail.com

For reference: Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: classification, etiology, pathogenesis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13

Системная красная волчанка (СКВ) — гетерогенное хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание с широким спектром клинических проявлений, характеризующееся нарушением активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неконтролируемой гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител широкого спектра к ядерным антигенам и формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и органов [1, 2]. Существуют разнообразные клинические формы заболевания — от локализованного поражения кожи до угрожающего жизни варианта с тяжелыми системными проявлениями.

На протяжении заболевания вовлечение кожи встречается примерно у 75% пациентов с СКВ [3, 4]. Кожная красная волчанка (ККВ) может сопровождаться значительным повреждением кожи и дискомфортом с ухудшением качества жизни [5].

Предотвращение таких провоцирующих факторов, как пребывание на солнце, сдерживает развитие других признаков заболевания. Сочетание ККВ и СКВ создает трудности при ранней диагностике и иногда может обусловить задержку лечения пациентов или, наоборот, привести к назначению необоснованно интенсивной терапии. N.K. Das и соавт. [6] оценили частоту поражения кожи и слизистых оболочек, которые могли расцениваться как предвестники трансформации ККВ в СКВ. Среди многообразия клинических проявлений поражения кожи и слизистых оболочек статистически значимыми предикторами развития системности были нерубцовая алопеция, фотосенсибилизация, афтозный стоматит, сыпь на коже скул. Полиморфные высыпания ($p=0,0326$) также были ассоциированы с СКВ, в то время как дискоидное поражение кожи (особенно локализованный вариант) связано с ограниченной формой заболевания и низкой вероятностью возникновения СКВ ($p<0,0001$). Авторы не выявили суще-

ственной связи СКВ с папулосквамозной сыпью, феноменом Рейно и рубцовой алопецией.

Диагностика СКВ и ККВ

Разработка диагностических критериев СКВ до сих пор остается целью ревматологического сообщества. В настоящее время существуют лишь классификационные критерии, которые не обладают 100% чувствительностью и специфичностью и применяются для набора однородной когорты пациентов в клинические исследования, не направленные на диагностику СКВ. За последние 40 лет были разработаны пять вариантов классификационных критериев. Наиболее широко используются критерии СКВ, предложенные АСР (American College of Rheumatology). Их первая версия была опубликована в 1971 г. и пересмотрена в 1982 и 1997 гг. [7, 8]. Эти критерии содержат 11 клинических и лабораторных признаков. Достоверный диагноз СКВ может быть установлен при наличии 4 из них. В то же время Американская ассоциация дерматологов указала на недостатки критериев АСР: низкую специфичность и большое количество кожных признаков. В частности, поражение кожи и слизистых оболочек определяют 4 критерия (скуловая сыпь, дискоидные поражения, фотосенсибилизация и язвы полости рта), и они потенциально могут быть использованы для диагностики СКВ у пациентов с кожными заболеваниями [9, 10].

В 2012 г. эксперты SLICC (Systemic lupus International Collaboration Clinics) пересмотрели классификационные критерии СКВ АСР 1997 г. Для большей клинической значимости были предложены классификационные критерии СКВ, предусматривающие наличие по меньшей мере 4 признаков, в том числе 1 иммунологического, включая антиядерные антитела (АНА) или антитела к двуспиральной ДНК (антидДНК) в случаях доказанного волчаночного нефрита как единственного проявления СКВ. Критерии SLICC допускают большую вариабельность кожных проявлений. Текущая версия предполагает три типа поражения кожи при СКВ: 1) острая ККВ (ОККВ) – сыпь на скулах, буллезные высы-

пания, поражение кожи, подобное токсическому эпидермальному некролизу, пятнисто-папулезная сыпь, фотосенсибилизация; 2) подострая ККВ (ПККВ) – неиндурированные псориазиформные и/или кольцевидные полициклические высыпания без образования рубцов); 3) хроническая ККВ (ХККВ) – дискоидная красная волчанка (ДКВ), гипертрофическая (веррукозная) красная волчанка, глубокая красная волчанка (волчаночный панникулит), опухолевидная красная волчанка, красная волчанка вследствие обморожения, перекрестный синдром (ДКВ/красный плоский лишай), язвы в полости рта или носа и нерубцующая алопеция [11].

В 2019 г. на конференции EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) критерии вновь были пересмотрены: теперь наличие АНА используется в качестве критерия включения, а сами критерии оцениваются в баллах в диапазоне от 2 (для делирия, неинфекционной лихорадки и антифосфолипидных антител) до 10 (для волчаночного нефрита III или IV класса). Критерии сгруппированы по системам органов, по каждой из которых учитывается только признак, набравший максимальное количество баллов, а не их сумма. В новые критерии включены следующие варианты поражения кожи и слизистых оболочек: нерубцовая алопеция (2 балла), язвы в полости рта (2 балла), подострая кожная волчанка или ДКВ (4 балла), острая кожная волчанка (6 баллов) [12]. В настоящее время используются все три группы классификационных критериев СКВ, выбор в конечном счете основывается на предпочтениях пользователей.

Классификация

Наиболее часто применяется классификация кожных поражений J.N. Gilliam и R.D. Sontheimer [13]. Поражения кожи при ККВ разделены на специфические и неспецифические на основании гистопатологических данных. Специфические кожные поражения имеют типичную гистологическую картину с тканевой лихеноидной реакцией, к ним относятся ОККВ, ПККВ и ХККВ [13]. Терминология основана на клинической картине поражения кожи: ОККВ – характеризуется фоточувствительной эритемой в области скул; ХККВ – длительно существующие, медленно прогрессирующие очаги, приводящие к рубцеванию; ПККВ – высыпания, занимающие промежуточное положение между ОККВ и ХККВ, локализующиеся на участках тела, подверженных солнечному облучению, не склонные к рубцеванию.

В категорию хронического поражения кожи входят не только кожные проявления СКВ, но и менее распространенные признаки, такие как волчаночный панникулит, опухолевидная волчанка и волчанка обморожения (рис. 1, 2).

Специфическое поражение кожи не исключает наличия неспецифических изменений: у пациента может наблюдаться более одного типа кожных проявлений.

Существует и дополненная альтернативная классификация специфических и неспецифических кожных проявлений ККВ, представленная в таблице [13].



Рис. 1. Преобладающие локализации воспалительных инфильтратов при различных типах поражения кожи у пациентов с волчанкой: ОККВ, ПККВ, а также ДКВ, опухолевидная красная волчанка и волчаночный панникулит (последние три являются формами ХККВ). Локализация инфильтратов: поверхностная дерма (ОККВ и ПККВ); поверхностная, периаднексальная и глубокая дерма (дискоидная ККВ); поверхностная и глубокая дерма (опухолевидная ККВ); подкожная жировая клетчатка (люпус-панникулит). 1 – эпидермис и поверхностная дерма; 2 – глубокая дерма; 3 – подкожная жировая инфильтрация; 4 – инфильтрат; 5 – волосяной фолликул [14]

Fig. 1. Predominant localizations of inflammatory infiltrates in various types of skin lesions in patients with lupus: acute skin lupus erythematosus (ASkLE), subacute skin lupus erythematosus (SaSkLE) and also discoid lupus erythematosus (DLE), tumor-like lupus erythematosus and lupus panniculitis (the last three are forms of chronic skin lupus (CSkLE). Localization of infiltrates: superficial dermis (ASkLE and SaSkLE); superficial, periadnexal and deep dermis (DLE); superficial and deep dermis (tumor-like SkLE); subcutaneous fat (lupus panniculitis). 1 – epidermis and superficial dermis; 2 – deep dermis; 3 – subcutaneous fatty infiltration; 4 – infiltrate; 5 – hair follicle [14]

Эпидемиология, этиология и патогенез поражения кожи при СКВ

Роль половых гормонов

СКВ обычно рассматривается как «женское» заболевание, что обусловлено эпидемиологическими показателями — соотношением заболеваемости среди женщин и мужчин репродуктивного возраста (сопоставимая по возрасту популяция) составляет 8–15:1 [2, 3, 17]. Однако среди больных ДКВ мужчин заметно больше (соотношение женщин и мужчин приближается к 2–4:1) [18]. Это нашло отражение в работе S.K. Tedeschi и соавт. [19], которые считали половые гормоны ключевой причиной преобладания женщин при СКВ, но не при ДКВ: более высокий уровень половых гормонов (в частности, эстрогенов) является фактором риска развития СКВ при воздействии сходных генетических факторов и факторов окружающей среды. В проспективном когортном исследовании показано, что существует более высокий риск развития СКВ после терапии экзогенным эстрогеном [20]. Эти данные подтверждают, что эстрогены могут запускать развитие СКВ у женщин [21]. Прогестерон, наоборот, скорее противодействует эффектам эстрадиола. Аналогичные результаты были получены для тестостерона, который, по-видимому, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов [22], оказывая протективное влияние в отношении СКВ. В то же время активность ДКВ не изменяется во время беременности и не зависит от приема эстроген-содержащих оральных контрацептивов, что указывает на эстроген-независимый механизм развития данного заболевания [23].

Микробиота

В настоящее время роль микробиоты в патогенезе аутоиммунных заболеваний привлекает все большее внимание, однако прямых доказательств, подтверждающих вклад микробиоты в развитие волчанки, недостаточно. Показано, что при СКВ в микробиоте кожи, в отличие от микробиоты кишечника, обнаруживается значительное увеличение числа стафилококков и коринебактерий, а также уменьшение количества кутибактерий. Примечательно, что *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, вероятно, участвуют в прогрессировании поражения кожи при СКВ [24]. Согласно недавно опубликованному данным, количественный и видовой состав кожного микробиома в местах высыпаний на коже при СКВ изменен по сравнению с таковым в контрольных группах, что требует дальнейшего изучения [25].

Ультрафиолетовое излучение

Известно, что ультрафиолетовое (УФ) излучение является провоцирующим фактором развития СКВ у предрасположенных лиц. В то же время действие УФ-излучения зависит от длины волны. В соответствии с диапазоном светового спектра выделяют три типа УФ-излучения: коротковолновое (УФ-С, с длиной волны

200–290 нм, поглощается озоновым слоем и не достигает поверхности земли), средневолновое (УФ-В, с длиной волны 290–320 нм) и длинноволновое (УФ-А, с длиной волны 320–400 нм). На основании различий в свойствах УФ-А рассматривают два его подтипа: УФ-А1 (340–400 нм), свойства которого частично перекрываются с видимым светом, и УФ-А2 (320–340 нм), имеющий некоторые общие характеристики с УФ-В. Показано, что у пациентов с СКВ и ДКВ воздействие УФ-В и УФ-А2 будет вызывать и усугублять повреждение кожи, тогда как облучение УФ-А1 в низких дозах может использоваться для лечения и значительно снижать активность заболевания [26].

Действие УФ-излучения зависит и от содержания индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) — фермента, ответственного за выработку оксида азота (NO) и отсутствующего в большинстве клеток в нормальных условиях. Имеются данные о том, что iNOS, продуцируемая эпидермальными кератиноцитами, после эндо- и экзогенной стимуляции играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ [27]. При СКВ УФ-В-излучение может вызывать длительную экспрессию iNOS в коже, особенно в базальном слое эпидермиса, тогда как в контрольной группе у пациентов без СКВ экспрессия iNOS ограничивалась поверхностным слоем и имела гораздо более короткую продолжительность после воздействия УФ-В, что может найти отражение в выраженности, длительности и возможной гетерогенности кожных проявлений данного заболевания [28].

Аутоиммунитет

СКВ характеризуется продукцией большого пула аутоантител к аутоантигенам, при этом антитела, нацеленные на белковый комплекс ДНК, вызывают повреждение тканей чаще, чем антитела, реагирующие только на ДНК [29]. Наиболее важными из антигенов являются Ro, La и snRNP, рибонуклеопротеины по строению [30].

При воздействии УФ-излучения происходят некроз клеток и апоптоз, в результате которых нуклеосомы высвобождаются из ядра и инициируют повреждение тканей путем образования иммунных комплексов. S. Kouyouzov и соавт. [31] продемонстрировали, что нуклеосомы, по-видимому, являются одним из первичных антигенов в инициации СКВ, при этом в другом исследовании на мышах с СКВ было по-

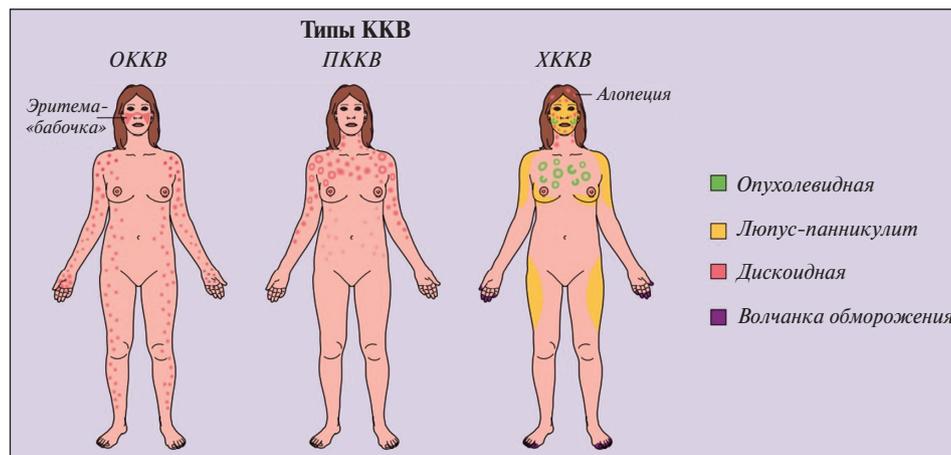


Рис. 2. Характерные локализации поражения кожи при основных типах ККВ [14]
Fig. 2. Characteristic localizations of skin lesions in the main types of SkLE [14]

Классификация поражений кожи при ККВ [13] Classification of skin lesions in SkLE [13]

I. Специфические	II. Неспецифические
1. ОККВ (15%): – локализованная (90–95%) – распространенная (5–10%) – ТЭН-подобная (очень редко)	1. Поражение сосудов кожи: – вторичный лейкоцитокластический васкулит: • пальпируемая пурпура • уртикарный васкулит – васкулопатии: • изменения, напоминающие болезнь Дегоса • ливедо-васкулит • телеангиэктазии околоногтевых валиков • сетчатое ливедо • тромбофлебит • феномен Рейно • эритромелалгия
2. ПККВ (8%): – кольцевидная (42%) – папуло-сквамозная/псориазиформная (39%)* – буллезная (редко) – ТЭН-подобная (очень редко)	2. Нерубцовые алопеции: – люпус-алопеция – телогеновая алопеция – гнездная алопеция
3. ХККВ (73%): – дискоидная (80–85%): • локализованная (70%) • распространенная (30%) – гипертрофическая/веррукозная – глубокая/люпус-панникулит – опухолевидная/папуломуцинозная ККВ (1%) – ККВ вследствие обморожения – ККВ слизистых оболочек (полости рта, носа, гениталий, конъюнктивы) – лихеноидная дискоидная ККВ (ККВ/красный плоский лишай – перекрестный синдром)	3. Склеродактилия
	4. Ревматоидные узелки
	5. Кальциноз кожи
	6. Неспецифические буллезные поражения
	7. Крапивница
	8. Папулонодулярный муциноз
	9. Анетодермия
	10. Черный акантоз
	11. Многоформная эритема
	12. Язвы голени
	13. Красный плоский лишай

Примечание. ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; * – в 16% случаев наблюдается сочетание кольцевидной и папулосквамозной форм [15, 16].

казано, что антитела к нуклеосомам возникают в дебюте заболевания раньше, чем анти-дсДНК [32].

У 77% пациентов с СКВ иммунологические нарушения (высокопозитивные уровни аутоантител) появлялись за несколько лет до ее первых клинических проявлений. Примечательно, что АНА, антитела к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) и La/SS-B (анти-La/SS-B) выявляются раньше, чем анти-дсДНК и антифосфолипидные аутоантитела, и в последнюю очередь (ближе к появлению клинических признаков) обнаруживаются антитела к Sm (анти-Sm) и рибонуклеопротеину (RNP) [33]. Это может свидетельствовать о том, что по мере прогрессирования заболевания в аутоиммунный ответ вовлекается все больше антигенов, которые способствуют рас-

познаванию лимфоцитами новых аутоантигенов и дальнейшему расширению иммунного ответа. Введение здоровым мышам сыворотки пациента с активной СКВ индуцировало у них поражение кожи [34].

Считается, что повышение уровней анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-Sm и антител к рибосомальному белку Р (анти-Р) ассоциируется с поражением кожи и фотосенсибилизацией [35]. Что касается ПККВ, то у пациентов с кольцевидной эритемой чаще выявляются анти-La/SS-B и менее значимые системные проявления, чем у пациентов с папулосквамозной (псориазиформной) сыпью, которая может рассматриваться как вариант ДКВ. Отрицательные анти-Ro/SS-A или их низкие уровни чаще встречаются при ДКВ,

что можно использовать для дифференциации ДКВ от СКВ и ПККВ [36, 37].

Генетические и клеточные механизмы

Полиморфизм различных генов имеет значение в развитии СКВ. То, что СКВ редко развивается у обоих близнецов-монозигот, может быть обусловлено не только генетической восприимчивостью, но и эпигенетическими факторами. Гены, которые могут влиять на общую иммунореактивность, содержат белки, участвующие в деятельности В- и Т-клеток, которых насчитывается более 40 [38]. Взаимодействие генетических и эпигенетических факторов запускает сложный каскад провоспалительных реакций цитокинов, хемокинов и воспалительных клеток. Он затрагивает эпидермис, дерму, придаточные структуры, активируя кератиноциты, эндотелиальные клетки и дендритные клетки кожи, а также выработку интерферонов (ИФН) I типа с последующим рекрутированием и активацией цитотоксических Т-клеток CD4+ и CD8+. Как имеющийся генетический фон, так и мутации в специфических генах способствуют клинической гетерогенности кожных проявлений СКВ [38].

W. Zhong и соавт. [39] выявили увеличение процентного содержания субпопуляций Т-клеток, особенно Т-хелперов, С-С-рецептор хемокина 6 (CCR6)+ Т, CCR6+ Th22, Th17, Th17.1 и CCR6- Th2 наряду с повышением концентрации интерлейкина (ИЛ) 22, ИФН γ , фактора некроза опухоли (ФНО) α и ИЛ17 у пациентов с СКВ. Наиболее высокие показатели CCR6+ Т и CCR6+ Th22, а также ИЛ22 в плазме определялись при изолированном поражении кожи и/или поражении почек. Наблюдалась прямая корреляция процента Th22-клеток с площадью и выраженностью поражения кожи, уровнем IgG и обратная – с уровнем С3-компонента комплемента.

Значение ИФН I типа

Повышение уровня ИФН I типа имеет значение в механизме поражения кожи при СКВ и ККВ [40, 41]. ИФН I типа (в частности, ИФН α и ИФН β) обычно являются компонентом противовирусной защиты в нормальной иммунной системе, однако при ККВ их выработка плазмацитоидными дендритными клетками значительно увеличена. Противовирусный миксовирусный белок (МхА) – специфический суррогатный маркер продукции ИФН I типа – был обнаружен при ККВ, что подтвердило участие ИФН I типа в развитии кожно-слизистых изменений при СКВ. ДКВ специфически характеризуется большим количеством гранзимов (семейство сериновых

протеаз, экспрессирующихся в цитотоксических Т-лимфоцитах и естественных киллерах), тесно связанных с нарушенной экспрессией белка устойчивости к миксовирусам (МхА) [42]. При поражениях кожи выработка ИФН I типа является ключевым фактором, стимулирующим воспаление, посредством образования инфильтрата, связанного с Т-хелперными клетками 1, который может способствовать развитию аутоиммунного ответа [43]. Соответственно, описаны случаи, когда у пациентов без аутоиммунного заболевания после терапии ИФН α наблюдаются синдромы, подобные СКВ. Это позволяет предположить, что увеличение уровня ИФН I типа служит патогенетическим фактором развития СКВ [44, 45]. У пациентов с СКВ и их здоровых родственников выявлялось повышение уровня ИФН α в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами (контрольные группы), что может быть связано с изменением в генах сигнатуры ИФН [46]. ИФН α способен стимулировать выработку хемокинов (например, CXCL9, CXCL10), экспрессия которых значительно повышается и напрямую коррелирует с распределением воспалительного инфильтрата при поражении кожи у больных ККВ [47]. При ККВ ИФН I типа вместе с ИФН λ индуцирует выработку лиганда 9 и 10 хемокинов (CXCL9 и CXCL10), что приводит к развитию паттерна interface-дерматита (гистологически проявляется как наличие гидропической дистрофии базального слоя эпидермиса, лимфоцитов в базальном слое эпидермиса, коллоидных телец) на границе дермы и эпидермиса за счет рекрутирования CXCR3+ [48]. Также было обнаружено, что у больных СКВ при дифференцировке дендритных клеток моноциты (но не лимфоциты), а также ФНО α и ФНО R1, но не ФНО R2, имеют решающее значение в развитии воспаления кожи [49]. Дальнейшее изучение патогенеза поражения кожи при различных вариантах ККВ расширит наши представления об отличиях и перекрестных связях в патогенетических механизмах ККВ и СКВ, в также об их прогностических биомаркерах и методах лечения [50].

Заключение

Кожные проявления СКВ могут возникать как в дебюте заболевания, так и в более позднем периоде. В последних классификационных критериях СКВ изменения кожи и слизистых оболочек четко сгруппированы, но, несмотря на это, верификация диагноза требует многопрофильного подхода. В этиологии СКВ играют роль факторы внешней среды, гормональные нарушения, генетическая предрасположенность. Будущие исследования позволят обнаружить различия в подтипах ККВ и определить соответствующие цели терапии.

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

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113–27. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-media; 2017. P. 113–27].

2. Решетняк ТМ. Системная красная волчанка. В кн.: Бадюкин ВВ, редактор. Ревматология. Клинические лекции. Москва:

Литтера; 2012. С. 245–331. [Reshetnyak TM. Systemic lupus erythematosus. In: Badokin VV, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie lektsii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Littera; 2012. P. 245–331].

3. Иванова ММ. Системная красная волчанка. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ, редакторы. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2004. С. 253–341. [Ivanova MM. Systemic lupus erythematosus.

In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM, editors. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diffuse connective tissue diseases. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 253–341].

4. Mireles-Canales MP, Gonzalez-Chavez SA, Quinonez-Flores CM, et al. DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair: Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res.* 2018 Jul 12;2018:8214379. doi: 10.1155/2018/8214379.

5. Wahie S, McColl E, Reynolds N, Meggitt S. Measuring disease activity and damage in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):1030-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09656.x. Epub 2010 Mar 1.
6. Das NK, Dutta RN, Sengupta SR. Skin lesions in lupus erythematosus: a marker of systemic involvement. *Indian J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;56(5):537-40. doi: 10.4103/0019-5154.87150.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
8. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971;21:643-8.
9. Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):839-49. doi: 10.1191/0961203304lu2020oa.
10. Schultz HY, Dutz JP, Furukawa F, et al. From pathogenesis, epidemiology, and genetics to definitions, diagnosis, and treatments of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis: a report from the 3rd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE) 2013. *J Invest Dermatol*. 2015 Jan;135(1):7-12. doi: 10.1038/jid.2014.316.
11. 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.
12. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3S):S14-S17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
13. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Apr;4(4):471-5. doi: 10.1016/s0190-9622(81)80261-7.
14. Lee LA, Werth VP. Lupus erythematosus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Elsevier Limited; 2012. P. 615.
15. Gronhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Jan;5(1):7-13. doi:10.4103/2229-5178.126200.
16. Трофимов ПН, Антонова ОВ, Швырев ДН и др. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(5):24-33. [Trofimov PN, Antonova OV, Shvyrev DN, et al. Cutaneous forms of lupus erythematosus: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015;(5):24-33. (In Russ.)].
17. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, et al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. Apr-Jun 2016;52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12.
18. Vera-Recabarren MA, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Oct;35(7):729-35. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03764.x.
19. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol*. 2013 Nov;149(2):211-8. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.003. Epub 2013 Mar 16.
20. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1251-62. doi: 10.1002/art.22510.
21. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 15;47(2):202-9. doi: 10.1002/art.10248.
22. Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol*. 2015 Apr;294(2):87-94. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.
23. Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1993 Jul;129(1):18-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03305.x.
24. Sirobhushanam S, Parsa N, Reed TJ, et al. Staphylococcus aureus Colonization Is Increased on Lupus Skin Lesions and Is Promoted by IFN-Mediated Barrier Disruption. *J Invest Dermatol*. 2020 May;140(5):1066-74. e4. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.016.
25. Zhou HY, Cao NW, Guo B, et al. Systemic lupus erythematosus patients have a distinct structural and functional skin microbiota compared with controls. *Lupus*. 2021 Sep;30(10):1553-64. doi: 10.1177/09612033211025095.
26. McGrath H Jr. Ultraviolet-A1 irradiation therapy for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Oct;26(12):1239-51. doi: 10.1177/0961203317707064. Epub 2017 May 8.
27. Wang Z, Zhu F, Wang J, et al. Increased CD14+HLA-DR-/low Myeloid-Derived Suppressor Cells Correlate With Disease Severity in Systemic Lupus Erythematosus Patients in an iNOS-Dependent Manner. *Front Immunol*. 2019 May 29;10:1202. doi: 10.3389/fimmu.2019.01202. eCollection 2019.
28. Wang PW, Hung YC, Lin TY, et al. Comparison of the biological impact of UVA and UVB upon the skin with functional proteomics and immunohistochemistry. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Nov 20;8(12):569. doi: 10.3390/antiox8120569.
29. Deocharan B, Qing X, Beger E, Putterman C. Antigenic triggers and molecular targets for anti-double-stranded DNA antibodies. *Lupus*. 2002;11(12):865-871. doi:10.1191/0961203302lu308rr.
30. Riemekasten G, Hahn BH. Key autoantigens in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):975-82. doi: 10.1093/rheumatology/keh688. Epub 2005 May 18.
31. Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, Amoura Z. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004 Aug;30(3):529-58. doi: 10.1016/j.rdc.2004.04.001.
32. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):184-92. doi: 10.1172/JCI117305.
33. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933.
34. Liu L, Xu G, Dou H, Deng GM. The features of skin inflammation induced by lupus serum. *Clin Immunol*. 2016 Apr;165:4-11. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.007.
35. Li J, Leng X, Li Z, et al. Chinese SLE treatment and research group registry: III. association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:809389. doi: 10.1155/2014/809389.
36. Haber JS, Merola JF, Werth VP. Classifying discoid lupus erythematosus: background, gaps, and difficulties. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Feb 16;3(1 Suppl):S62-S66. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.02.013.
37. Oke V, Vassilaki I, Espinosa A, et al. High Ro52 expression in spontaneous and UV-induced cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):2000-10. doi: 10.1038/jid.2008.453.
38. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, et al. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2009 Jul;10(5):373-9. doi: 10.1038/gene.2009.39. Epub 2009 May 14.
39. Zhong W, Jiang Y, Ma H, et al. Elevated levels of CCR6+ T helper 22 cells correlate with skin and renal impairment in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2017 Oct 11;7(1):12962. doi: 10.1038/s41598-017-13344-w.
40. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, et al. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- α/β -producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol*. 2001 Jul;159(1):237-43. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61689-6.
41. Magro CM, Segal JP, Crowson AN, Chadwick P. The phenotypic profile of dermatomyositis and lupus erythematosus: a comparative analysis. *J Cutan Pathol*. 2010 Jun;37(6):659-71. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01443.x.
42. Wenzel J, Uerlich M, Wörrenkämper E, et al. Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA. *Br J Dermatol*.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- 2005 Nov;153(5):1011-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06784.x.
43. Wenzel J, Wörrenkämper E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol.* 2005 Mar; 205(4):435-42. doi: 10.1002/path.1721.
44. Ehrenstein MR, McSweeney E, Swane M, et al. Appearance of anti-DNA antibodies in patients treated with interferon-alpha. *Arthritis Rheum.* 1993 Feb;36(2):279-80. doi: 10.1002/art.1780360224.
45. Rönnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med.* 1990 Mar;227(3):207-10. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x.
46. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, et al. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2007 Sep;8(6):492-502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408.
47. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1504-16. doi: 10.1002/art.21034.
48. Joshi R. Interface dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013 May-Jun; 79(3):349-59. doi: 10.4103/0378-6323.110780.
49. Deng GM, Liu L, Kyttaris VC, Tsokos GC. Lupus serum IgG induces skin inflammation through the TNFR1 signaling pathway. *J Immunol.* 2010 Jun 15;184(12):7154-61. doi: 10.4049/jimmunol.0902514.
50. Shumilova AA, Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Skin lesions in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis Jun 2021;80(Suppl 1):643-4.* doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3548.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.03.2022/11.04.2022/15.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003.

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 FURS-2022-003.

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

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Травкина Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-6399-8766>

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

Анализ 5-летних клинических и рентгенологических исходов у больных псориатическим артритом, наблюдавшихся в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Предварительные данные

Тремаскина П.О.¹, Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Глухова С.И.¹,
Сухинина А.В.¹, Смирнов А.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования – проанализировать первые данные о 5-летних клинических и рентгенологических исходах у пациентов с ранним псориатическим артритом (ПсА), наблюдавшихся в рамках стратегии Treat-to-Target (T2T, «Лечение до достижения цели»).

Пациенты и методы. Обследовано 37 пациентов (18 мужчин и 19 женщин) с ранним ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (2006), которые получали лечение согласно принципам стратегии T2T в течение 24 мес. Средний возраст больных составил 43,3±11,7 года, медиана (Ме) длительности ПсА – 72 [60; 90] мес, псориаза – 120 [88; 180] мес, наблюдения – 62 [51; 81] мес. После завершения участия в рамках стратегии T2T пациенты наблюдались в условиях реальной клинической практики. Большинство больных применяли метотрексат, генно-инженерные биологические препараты и нестероидные противовоспалительные препараты. В динамике через 5 лет определяли активность ПсА по индексу DAPSA и достижение минимальной активности болезни (МАБ). У 16 (43%) пациентов проведена динамическая оценка рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп по количественному методу Шарпа, модифицированному для ПсА (m-Sharp/vanderHeijde).

Результаты и обсуждение. К 24 мес терапии (окончание исследования T2T) ремиссия по DAPSA зарегистрирована у 19 (52%) больных, в одинаковом количестве случаев (16%) отмечена низкая (НАБ), умеренная (УАБ) и высокая (ВАБ) активность болезни. Ме DAPSA составила 3,85 [0,67; 21,76], МАБ выявлена у 22 (59,5%) пациентов. Через 5 лет наблюдения Ме DAPSA равнялась 7,67 [2,2; 14,5]. Ремиссии по DAPSA достигли 13 (35%) пациентов, НАБ – также 13 (35%), УАБ – 5 (14%), ВАБ сохранялась у 6 (16%), МАБ – у 20 (54%). Не выявлено значимых различий при сравнении активности заболевания к 24 мес (в конце исследования T2T) и через 5 лет наблюдения ($p=0,41$). У 11 (69%) из 16 пациентов через 5 лет зафиксирована отрицательная динамика при оценке рентгенологического прогрессирования.

Заключение. Через 5 лет наблюдения у 70% пациентов с ПсА, леченных на ранней стадии заболевания в рамках стратегии T2T, была достигнута ремиссия или НАБ и у 54% больных сохранялась МАБ. У 69% пациентов, несмотря на достижение ремиссии и МАБ, прослеживалась отрицательная рентгенологическая динамика в кистях и стопах.

Ключевые слова: псориатический артрит; ранний псориатический артрит; лечение; стратегия T2T; клинические и рентгенологические исходы.

Контакты: Полина Олеговна Тремаскина: polinatrem@yandex.ru

Для ссылки: Тремаскина ПО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Анализ 5-летних клинических и рентгенологических исходов у больных псориатическим артритом, наблюдавшихся в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Предварительные данные. Современная ревматология. 2022;16(3):14–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-14-20

Analysis of 5-year clinical and radiological outcomes in patients with psoriatic arthritis observed as part of the Treat to target strategy. Preliminary data

Tremaskina P.O.¹, Logina E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Glukhova S.I.¹, Sukhinina A.V.¹,
Smirnov A.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: to analyze preliminary data on 5-year clinical and radiographic outcomes in patients with early psoriatic arthritis (PsA) observed as part of the Treat to target (T2T) strategy.

Patients and methods. We examined 37 patients (18 men and 19 women) with early PsA who met the CASPAR criteria (2006), who received

treatment according to the principles of the T2T strategy for 24 months. The mean age of the patients was 43.3 ± 11.7 years, the median (Me) of PsA duration was 72 [60; 90] months, psoriasis — 120 [88; 180] months, follow up — 62 [51; 81] months. After completion of participation in the T2T strategy, patients were followed up in a real clinical setting. Most of the patients used methotrexate, biologic disease modifying antirheumatic drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In the dynamics after 5 years, PsA activity was determined by the DAPSA index and the achievement of the minimum disease activity (MiDA). In 16 (43%) patients, a dynamic assessment of radiographic changes in the joints of the hands and feet was performed using the Sharp quantitative method modified for PsA (m-Sharp/vanderHeijde).

Results and discussion. By 24 months of therapy (the end of the T2T study), DAPSA remission was registered in 19 (52%) patients, in the same number of cases (16%) low (LDA), moderate (MDA) and high (HDA) disease activity was noted. Me DAPSA was 3.85 [0.67; 21.76], MiDA was detected in 22 (59.5%) patients. After 5 years of observation, Me DAPSA was 7.67 [2.2; 14.5]. Remissions according to DAPSA were achieved in 13 (35%) patients, LDA — also in 13 (35%), MDA — in 5 (14%), HDA remained in 6 (16%), MiDA — in 20 (54%). No significant differences were found when comparing disease activity at 24 months (at the end of the T2T study) and after 5 years of follow-up ($p=0.41$). In 11 (69%) out of 16 patients after 5 years, a negative trend was recorded in the assessment of radiological progression.

Conclusion. After 5 years of follow-up, 70% of patients with PsA treated at an early stage of the disease as part of the T2T strategy achieved remission or LDA, and 54% of patients remained in MiDA. In 69% of patients, despite the achievement of remission and MiDA, there was a negative radiological dynamic in the hands and feet.

Key words: psoriatic arthritis; early psoriatic arthritis; treatment; T2T strategy; clinical and radiological outcomes.

Contact: Polina Olegovna Tremaskina; polinatrem@yandex.ru

For reference: Tremaskina PO, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Analysis of 5-year clinical and radiological outcomes in patients with psoriatic arthritis observed as part of the Treat to target strategy. Preliminary data. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(3):14–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-14-20

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое возникает у 30% больных псориазом (Пс) [1]. ПсА относят к группе периферических спондилоартритов (СпА), поскольку в дебюте заболевания в клинической картине доминируют периферический артрит и/или дактилит [2]. Ранним псориатическим артритом (рПсА) считают периферический артрит длительностью до 2 лет [3].

В последние годы большое внимание уделяется ранней диагностике и своевременному началу лечения ПсА, в связи с чем была разработана концепция Treat-to-Target (T2T, «Лечение до достижения цели»). Основные принципы стратегии T2T при СпА, включая ПсА, были впервые представлены в 2014 г., а затем закреплены в рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г. для ПсА [4, 5]. В основе стратегии T2T лежит принцип регулярной оценки (каждые 3–6 мес) результатов лечения и его коррекции при отсутствии эффекта. Целью терапии ПсА предложено считать достижение ремиссии, низкой (НАБ) или минимальной (МАБ) активности болезни. Реализация указанных целей способствует замедлению структурных изменений в суставах и улучшению функционального статуса пациентов [6].

Первое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) TISORA было посвящено сравнению эффективности при рПсА стратегии T2T с ежемесячным контролем и стандартного терапевтического подхода. Показано, что спустя 12 мес в группе строгого контроля значимо большее количество пациентов достигли МАБ по сравнению с группой стандартного наблюдения: 40% против 28% соответственно [7]. Результаты РКИ учитывались при разработке дальнейших международных и российских рекомендаций по лечению ПсА [5, 8].

Данные российского наблюдательного исследования РЕМАРКА также подтвердили эффективность стратегии T2T у больных рПсА, получавших в течение 1 года монотерапию метотрексатом (МТ) или МТ в комбинации с ингибитором фактора некроза (ФНО) α адалимумабом (АДА)

[9]. Однако до настоящего времени отдаленные исходы применения стратегии строгого контроля при рПсА не изучались.

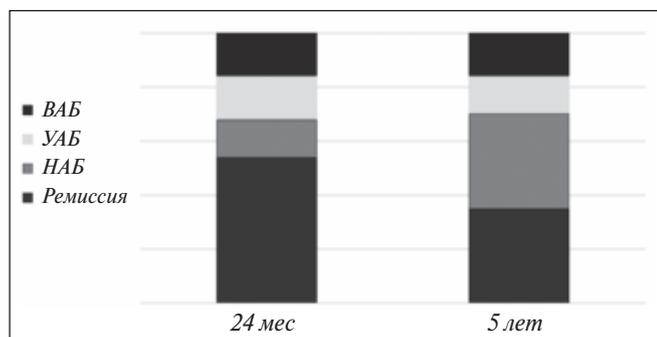
Цель исследования — анализ 5-летних клинических и рентгенологических исходов использования стратегии T2T при рПсА.

Пациенты и методы. В проспективное наблюдение включено 37 больных ПсА (18 мужчин и 19 женщин), соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. [10]. Средний возраст пациентов составил 43.3 ± 11.7 года, медиана (Me) длительности ПсА — 72 [60; 90] мес, Пс — 120 [88; 180] мес, наблюдения — 62 [51; 81] мес.

Пациенты с рПсА были включены в открытое наблюдательное исследование РЕМАРКА, проводившееся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с апреля 2012 по октябрь 2017 г. Исходно всем больным назначали МТ в дозе 10 мг/нед с последующей ее эскалацией до 20–25 мг/нед; если через 3–6 мес ремиссия и/или МАБ не были достигнуты, к лечению добавляли АДА по 40 мг 1 раз в 2 нед.

В течение 2 лет наблюдения 20 (54%) из 37 пациентов находились на монотерапии МТ, остальные 17 (46%) — на комбинированной терапии МТ + АДА. После 2 лет число больных, получавших монотерапию МТ и комбинированную терапию МТ + АДА, снизилось до 16 (43%) и 8 (22%) соответственно. После завершения наблюдения в рамках стратегии T2T часть пациентов была переключена на другие синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), такие как лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СС), тофацитиниб (ТОФА) и апремиласт.

Исходно, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет и через 5 лет всем пациентам проводилось стандартное ревматологическое обследование с оценкой числа болезненных суставов (ЧБС) из 68, числа припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженности боли в суставах пациентом (ОБП), активности заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) по ви-



Динамика активности ПсА по DAPSA к 24 мес и 5 годам наблюдения

Dynamics of PsA activity according to DAPSA at 24 months and 5 years of follow-up

зуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм), функционального индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровня СРБ (в мг/л). Определяли болезненность энтезисов с использованием индекса LEI (Leeds Enthesis Index), активность ПсА по индексу DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis). Градации активности по DAPSA (в баллах): ремиссия – 0–4; НАБ – 5–14; умеренная активность (УАБ) – 15–28; высокая активность (ВАБ) – >28 [11]. Оценивали количество пациентов (в %), достигших МАБ: ЧБС ≤1, ЧПС ≤1, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≤1 или BSA (Body Surface Area) ≤3, ОБП ≤15 мм, ОЗП ≤20 мм, HAQ ≤0,5, число воспаленных энтезисов ≤1. МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [12]. Площадь псориатического поражения кожи определяли по индексу BSA (в %).

У 16 (43%) из 37 пациентов изучали рентгенологические изменения в суставах кистей и стоп с помощью количественного метода Шарпа, модифицированного для ПсА (m-Sharp/van der Heijde), до начала терапии и через 5 лет. Проводили счет эрозий (СЭ) для кистей и стоп (максимально – 320 баллов), счет сужения щелей (ССЩ) в кистях и стопах (максимально – 208 баллов) в соответствии с общепринятой методикой, а также общий счет Шарпа (ОСШ), который подразумевает суммирование СЭ и ССЩ в кистях/стопах (максимально – 528 баллов) [13]. Определяли количество пациентов с эрозиями в кистях и стопах до начала терапии и через 5 лет. Увеличение ОСШ через 5 лет наблюдения считали отрицательной динамикой рентгенологического прогрессирования.

При статистической обработке данных рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального вычисляли Me и интерквартильный интервал [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение количественных данных в динамике проводили с использованием критерия Манна–Уитни, анализ динамики количественных данных – с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные анализировали в программе Statistica 10.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования получено информированное согласие.

Результаты. Характеристика активности ПсА, достижения ремиссии и МАБ. К 24 мес наблюдения Me DAPSA составила 3,85 [0,67; 21,76]. Ремиссия по DAPSA наблюдалась у 19 (52%) пациентов (рис. 1), НАБ, УАБ и ВАБ – в одинаковом количестве случаев (16%). К 5 годам Me DAPSA достигла 7,67 [2,2; 14,5], значимых различий с данными через 24 мес не получено ($p=0,4$). К этому сроку ремиссия по DAPSA отмечена у 13 (35%) больных, значимых различий по сравнению с показателями через 24 мес не выявлено ($p=0,1$), тогда как НАБ зарегистрирована у значимо большего количества пациентов – 35% ($p=0,03$). При этом число пациентов с УАБ и ВАБ статистически значимо не изменилось: 5 (14%) и 6 (16%) соответственно. Из 19 больных, находившихся в состоянии ремиссии к 24 мес наблюдения, только у 7 (35%) сохранилась стабильная ремиссия к 5 годам наблюдения, у остальных 13 (65%) зарегистрирована отрицательная динамика.

К 24 мес исследования МАБ выявлена у 22 (59,5%) пациентов, а через 5 лет – у 20 (54%). Около половины пациентов (45%) утратили статус МАБ после завершения наблюдения в рамках стратегии T2T.

Характеристика активности периферического артрита и индекса массы тела (ИМТ). Динамика всех оцениваемых показателей к 24 мес наблюдения и через 5 лет представлена в табл. 1.

К 24 мес Me параметров активности ПсА составила: ЧБС – 3,27 [0; 6], ЧПС – 0 [0; 5], ОЗП – 10 [0; 46], ОБП – 15 [0; 50], СРБ – 2,7 [1,1; 14,6], HAQ – 0 [0; 0,5], а к 5 годам – ЧБС – 2 [0; 5], ЧПС – 1 [0; 4], ОЗП – 20 [5; 40], ОБП – 20 [2; 40], СРБ – 3,4 [1,2; 6,25], HAQ – 0,375 [0; 0,75], значимых различий между показателями в динамике не выявлено ($p > 0,05$ для всех случаев).

К 5 годам наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение ИМТ: с $26,8 \pm 4,5$ до $27,8 \pm 5,2$ кг/м² соответственно ($p=0,004$).

Характеристика псориатического поражения кожи и ногтей. К 24 мес и к 5 годам наблюдения выявлено значимое увеличение площади и тяжести Пс по BSA (см. табл. 1): с 0,5 [0; 2] до 1 [0,1; 2,5] соответственно ($p=0,01$). Также увеличилось

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 1. Dynamics of clinical and laboratory parameters, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Через 24 мес	Через 5 лет
ЧБС	3,27 [0; 6]	2 [0; 5]
ЧПС	0 [0; 5]	1 [0; 4]
ОЗП	10 [0; 46]	20 [5; 40]
ОБП	15 [0; 50]	20 [2; 40]
СРБ	2,7 [1,1; 14,6]	3,4 [1,2; 6,25]
BSA	0,5 [0; 2]	1 [0,1; 2,5]*
HAQ	0 [0; 0,5]	0,375 [0; 0,75]
DAPSA	3,85 [0,67; 21,76]	7,67 [2,2; 14,5]
ИМТ	27,4 [23,3; 30]	27,5 [23,7; 31,8]*

* $p < 0,05$ при сравнении параметров через 24 мес и 5 лет (Wilcoxon test).

число больных с Пс ногтей: с 12 (32,4%) до 18 (48,6%) соответственно.

Характеристика энтезита и дактилита. На 24-м месяце энтезит выявлен у 13,5% пациентов. К 5 годам число больных с энтезитом возросло в 2 раза. В эти же сроки дактилит зафиксирован у большего числа пациентов: у 18,9 и 32,4% соответственно.

Характеристика фармакотерапии. После 24 мес наблюдения в рамках стратегии Т2Т 16 (43%) пациентов продолжали монотерапию МТ, 8 (22%) – комбинированную терапию МТ + АДА, 4 (11%) получали СС, 3 (8%) – ТОФА и по 5% пациентов – апремиласт + ЛЕФ. Потребность в приеме НПВП сохранялась у 29 (78%) больных. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов были назначены 6 (16%) пациентам. В ходе текущего контроля (наблюдение в течение 5 лет и более) отмечено уменьшение числа пациентов, использующих лекарственную терапию: МТ применяют 12 (32%) больных, АДА – 11 (30%), МТ + АДА – 3 (8%).

В зависимости от схемы лечения пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=20) получала монотерапию МТ (моно-МТ) в течение 24 мес исследования в рамках стратегии Т2Т, 2-я (n=17) – комбинированное лечение МТ + АДА. Ме длительности приема МТ составила 20 [13; 46,5] мес. По разным причинам МТ был отменен у 32 (86%) больных, из них у 24 (75%) на этом фоне возникло обострение заболевания.

Сравнительный анализ групп пациентов к 24 мес и 5 годам наблюдения представлен в табл. 2. В группе моно-МТ средний возраст составил 42,9±11,8 года, Ме длительности ПсА и Пс – 66 [57; 83] и 107 [83; 156] мес соответственно, наблюдения – 61 [48; 69] мес. В группе МТ + АДА средний возраст достигал 43,8±11,7 года, Ме длительности ПсА и Пс – 75 [71; 95] и 144 [89; 228] мес, наблюдения – 72 [51; 84] мес. Индекс DAPSA в начале лечения был выше в группе МТ + АДА – 34 [24; 61], чем в группе моно-МТ – 27 [17,5;

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от схемы лечения
Table 2. Characteristics of patients depending on the treatment regimen

Показатель	Моно-МТ (n=20)	МТ + АДА (n=17)
Возраст, годы: M±SD Me [25-й;75-й перцентили]	42,9±11,8 38 [33; 50]	43,8±11,7 40 [34; 53]
Длительность ПсА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	66 [57; 83]	75 [71; 95]
Длительность псориаза, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	107 [83; 156]	144 [89; 228]
Длительность наблюдения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61 [48; 69]	72 [51; 84]
HLA B-27-ассоциированный ПсА, n (%)	6 (31,5)	8 (47)

49]. Позитивность по HLA-B27 выявлена у 6 (31,5%) и 8 (47%) больных 1-й и 2-й групп соответственно.

Динамика клинико-лабораторных показателей, BSA, HAQ, индекса DAPSA, а также энтезита и дактилита представлена в табл. 3. Обращает на себя внимание, что в группе моно-МТ после окончания наблюдения отмечалось снижение лабораторной активности: на 24-м месяце Ме СРБ составила 2,4 [0,9; 6,7], через 5 лет – 2,1 [0,9; 5,5]. Оценка активности ПсА по DAPSA не выявила значимых различий между двумя группами (p>0,05).

Динамика рентгенологического прогрессирования. Рентгенологическое исследование кистей и стоп в динамике было выполнено 16 больным. Рентгенологическое прогрессирование оценивалось двумя независимыми рентгенологами по модифицированному методу Sharp/van der Heijde: ОСШ = СЭ + ССШ.

При анализе рентгенологических изменений выявлена статистически значимая отрицательная динамика по ОСШ, Ме которого к 24 мес составила 51 [25; 69], а через 5 лет – 56 [35; 105] (p=0,002); Ме СЭ исходно равнялась 0,5 [0; 4,75], тогда как через 5 лет увеличилась до 2 [0; 8,75] (p=0,012); Ме ССШ в дебюте ПсА находилась на уровне 44,5 [24; 66], а к 5 годам значимо возросла до 52,5 [31,5; 96,5] (p=0,002).

Отрицательная рентгенологическая динамика обнаружена у 11 (69%) больных, и только у 5 (31%) изменений не было.

Таблица 3. Динамика показателей в зависимости от схемы лечения через 24 мес и 5 лет наблюдения
Table 3. Dynamics of indicators depending on the treatment regimen after 24 months and 5 years of follow-up

Показатель	Моно-МТ (n=20)		МТ + АДА (n=17)	
	24 мес	5 лет	24 мес	5 лет
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 6]	1 [0; 5]	0 [0; 4]	2 [0; 4]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 5]	0 [0; 4]	0 [0; 4]	2 [0; 4]
ОЗП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [0; 28]	18 [2; 32]	15 [0; 49]	20 [5; 50]
ОБП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [0; 45]	17 [0; 40]	15 [0; 50]	20 [2; 40]
СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [0,9; 6,7]	2,1 [0,9; 5,5]	4 [1,2; 17,7]	4,9 [1,7; 7,9]
BSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0; 1]	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 2,5]	2,5 [0,1; 8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0,375]	0,125 [0; 0,625]	0,375 [0; 0,5]	0,375 [0; 0,875]
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,17 [0,3; 21,7]	6,23 [0,9; 13,8]	4,55 [2,6; 18,6]	7,67 [2,2; 18,8]
Энтезит, n (%)	3 (15)	4 (20)	2 (11,7)	6 (35)
Дактилит, n (%)	4 (20)	5 (25)	3 (17)	7 (41)

У 9 (56%) пациентов наблюдался рост числа эрозий, при этом исходно у 3 из них эрозии отсутствовали. Увеличение ССЦ выявлено у 11 (69%) больных.

К 5 годам наблюдения у пациентов с отрицательной рентгенологической динамикой Me DAPSA составила 13 [5,5; 21] баллов, у больных с отсутствием отрицательной динамики — 10 [2; 49] баллов, что соответствовало низкой воспалительной активности. Большинство пациентов (81,8%), имевших отрицательную динамику по данным рентгенографии, были из группы моно-МТ.

Обсуждение. В рамках РКИ TICOPA была доказана эффективность применения стратегии T2T в течение 1 года по сравнению со стандартным наблюдением за пациентами [7]. Эти данные полностью согласуются с результатами наблюдательного исследования РЕМАРКА [9]. Нами впервые представлены результаты 2-летнего наблюдения за больными, леченными в соответствии с основными принципами этой стратегии. Показано, что к концу исследования T2T (24 мес) более половины больных (52%) достигли ремиссии, МАБ выявлена практически в 60% случаев.

Недавно были опубликованы 5-летние результаты клинических исходов РКИ TИCOPA в группе строгого контроля и стандартного наблюдения. Отмечено, что активность ПсА была сходной в обеих группах, при этом НАБ (ЧБС и ЧПС, дактилит и энтезит, активный псориаз) наблюдалась у 69 и 76% больных соответственно в группе строго контроля и стандартного наблюдения. В отличие от РКИ TИCOPA, в нашей работе оценивались отдаленные результаты по достижению МАБ и ремиссии/НАБ по DAPSA, но, несмотря на это, были получены похожие результаты: активность ПсА к моменту окончания терапии T2T и через 5 лет не различалась. Интересно, что применение МТ в исследовании TИCOPA снизилось в обеих группах, тогда как использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) возросло [14]. В нашей когорте пациентов, напротив, после окончания наблюдения в рамках стратегии T2T применение как МТ, так и ГИБП снизилось более чем на 50%. Таким образом, у пациентов, ранее получавших активное лечение, после прекращения строгого регулярного контроля приверженность терапии снижалась.

Рентгенологическое прогрессирование в исследовании TИCOPA не оценивалось в связи с недостаточным числом участников, имевших рентгенограммы дистальных отделов стоп и кистей в динамике. В нашей работе у 43,2% пациентов подобные рентгенограммы были доступны для анализа.

При оценке рентгенологического прогрессирования было выявлено, что через 5 лет наблюдения почти у двух третей пациентов имелась отрицательная рентгенологическая динамика в кистях и стопах. Это совпадает с анализом данных когорты больных ПсА из Торонто, у которых эрозии суставов в среднем появлялись через $6,8 \pm 6,1$ года [15]. Также нами было обнаружено, что у половины больных увеличилось число эрозий кистей и стоп по сравнению с исходными данными, что совпадает с результатами D. Wu и соавт. [16], которые с помощью компьютерной томографии высокого разрешения показали, что в течение 5 лет при ПсА значимо нарастает повреждение суставов кистей в виде эрозий и энтезофитов, несмотря на применение ингибиторов ФНО α . Одновременно с нарастанием числа эрозий в суставах в нашем исследовании выявлено увеличение числа больных с энтезитом, дактилитом и псориазическим поражением ногтей,

т. е. факторами неблагоприятного прогноза ПсА, ассоциированными с эрозированием суставов и функциональными нарушениями [17].

Вероятно, отрицательная рентгенологическая динамика является следствием прекращения наблюдения в рамках T2T. Пациенты переходили к лечению «по требованию», что выражалось в нерегулярных визитах, самостоятельной коррекции дозы препаратов. Более того, в некоторых случаях больные не посещали ревматолога в течение последних 5 лет. Помимо административных причин, на отрицательную рентгенологическую динамику и формирование эрозий влияет активность ПсА, что продемонстрировано ранее в работе Е.Ю. Логиновой и соавт. [18], в которой через год наблюдения и лечения в рамках стратегии T2T увеличилось число пациентов с эрозиями и ССЦ. Возможно, запоздалая диагностика также приводит к ухудшению рентгенологических результатов при ПсА. Так, задержка с началом терапии более чем на 6 мес после дебюта заболевания может ассоциироваться с ухудшением клинических и рентгенологических исходов ПсА [19]. Это укладывается в современную концепцию субклинического течения ПсА, согласно которой задолго до его клинической манифестации у пациентов с ПсА могут обнаруживаться воспалительные изменения в суставах и энтезисах по данным высокочувствительных методов лучевой диагностики [20]. Учитывая наличие субклинической стадии ПсА, можно предположить, что при длительности заболевания менее 2 лет уже могут иметься изменения, характерные для его развернутой стадии, что косвенно подтверждают и наши данные.

При субанализе ряда РКИ у пациентов, достигших МАБ, выявлена меньшая скорость рентгенологического прогрессирования в суставах кистей и стоп [21]. Однако в настоящей работе, основанной на наблюдении за больными ПсА в реальной клинической практике, несмотря на достижение МАБ в большинстве случаев (54%), почти в двух третях из них (62,5%) имелась отрицательная рентгенологическая динамика. Эти результаты совпадают с данными R. Landewe и соавт. [22], которые также не обнаружили ассоциации между активностью ПсА и его рентгенологическим прогрессированием у пациентов, получавших терапию АДА.

Таким образом, актуальным является не только уточнение понятия «ремиссия ПсА» с учетом клинических, иммунологических и инструментальных данных, но и оценка связи между достижением этого статуса и прогрессированием заболевания. Пока в клинической практике для оценки ремиссии используются разные индексы активности, в том числе DAPSA [23]. Не исключено, что в перспективе понятие «ремиссия ПсА» будет определяться интегральным индексом, учитывающим как клинические, так и инструментальные данные, а также исходы, сообщаемые пациентами.

Необходимы дальнейшие исследования на большей когорте больных, включающие анализ фармакотерапии, для углубленной оценки отдаленных клинических и рентгенологических исходов.

Заключение. Оценка долгосрочных результатов стратегии T2T подтверждает ее эффективность в отношении снижения активности ПсА по индексу DAPSA. За 5 лет наблюдения не было выявлено значимого ухудшения в течении заболевания при оценке ЧБС, ЧПС, ОБП, ОЗП, СРБ и функционального статуса по HAQ. Большинство больных (70%) находились в ремиссии или имели низкую активность ПсА.

Несмотря на достижение ремиссии и низкой активности ПсА, число пациентов с энтезитом, дактилитом, поражением кожи, а также отрицательной рентгенологической динамикой увеличивается.

Полученные предварительные данные поднимают во-

просы поддержания клинической ремиссии ПсА, а также ассоциации между достижением ремиссии и рентгенологическим прогрессированием. Планируются дальнейшие исследования отдаленных исходов ПсА на большей когорте пациентов.

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

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557.
- FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Aug 12;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y.
- Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ. Ранний псориазический артрит. Научно-практическая ревматология. 2008;46(6):47-55. [Loginova EYu, Korotaeva TV. Early psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(6):47-55. (In Russ.)].
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5. Epub 2015 Oct 1.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
- Коротаева ТВ, Логинава ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориазическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22-9. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22-9. (In Russ.)].
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
- Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov; 63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577.
- Coates LC, Strand V, Wilson H, et al. Measurement properties of the minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2019 Sep 6;5(2):e001002. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001002. eCollection 2019.
- Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, et al. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar; 64 Suppl 2(Suppl 2):ii61-4. doi: 10.1136/ard.2004.030809.
- Coates LC, Mahmood F, Freeston J, et al. Long-term follow-up of patients in the TIGHT COntrol of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Apr 1;59(4):807-10. doi: 10.1093/rheumatology/kez369.
- Touma Z, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Clinical and Demographic Characteristics of Erosion-free and Erosion-Present Status in Psoriatic Arthritis in a Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016 Jun;43(6):1057-62. doi: 10.3899/jrheum.150466. Epub 2016 Apr 1.
- Wu D, Griffith JF, Lam SHM, et al. Progressive structural bone changes and their relationship with treatment in patients with psoriatic arthritis: a longitudinal HR-pQCT study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Dec 4;21(1):265. doi: 10.1186/s13075-019-2043-3.
- Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249.
- Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориазическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(6):610-5. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «Treat to target» strategy (preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):610-5. (In Russ.)].
- 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. Epub 2014 Feb 13.
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориазического артрита у пациентов с псориазом? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):250-4. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57(3):250-4. (In Russ.)].
- Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic Progression of Patients with Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Feb;68(2):267-74. doi: 10.1002/acr.22576.
- Landewe R, Ritchlin CT, Aletaha D, et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1025-33. doi: 10.1093/rheumatology/key417.
- Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.03.2022/16.04.2022/18.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

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 №1021051503111-9 “Improving the diagnosis and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on comparative results of studying prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical imaging) factors of disease progression and the level of patient’s quality of life”.

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.

Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

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

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

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

Сухина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

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

Сравнение эффективности и безопасности оригинального ритуксимаба и его биоаналога в рутинной клинической практике

Кусевич Д.А.¹, Олюнин Ю.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

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

В настоящее время биоаналог (БА) ритуксимаба (РТМ) Ацеллбия® широко используется в России для лечения ревматоидного артрита (РА), однако систематическое изучение данного препарата в условиях рутинной клинической практики не проводилось.

Цель исследования — сравнительный анализ результатов применения БА РТМ (Ацеллбия®) и оригинального ритуксимаба (ОРТМ) в повседневной клинической практике крупного ревматологического центра.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 127 пациентов с преимущественно серопозитивным РА, которые были разделены на четыре группы. В 1-ю и 2-ю группы включено 66 биоинавных больных с активным РА и неэффективностью предшествовавшей терапии. 31 пациент 1-й группы получил 2 инфузии ОРТМ в дозе 500 мг внутривенно (в/в) капельно с интервалом в 2 нед; 35 больных 2-й группы — 2 инфузии БА РТМ в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед. В 3-ю и 4-ю группы вошел 61 пациент, ранее получавший терапию ОРТМ. Этим больным до включения в исследование в среднем проведено 4 курса лечения ОРТМ. 30 пациентов 3-й группы продолжили терапию ОРТМ: им было выполнено по 2 инфузии в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед; 31 больной 4-й группы получил по 2 инфузии БА РТМ в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед.

Результаты и обсуждение. За время наблюдения динамика основных показателей активности РА в 1-й и 2-й группах существенно не различалась. Хотя показанием для повторной госпитализации являлось обострение заболевания, у 64,5% больных 1-й и 77,1% пациентов 2-й группы при повторном обследовании сохранялось 20% улучшение по критериям ACR. Состояние пациентов 3-й и 4-й групп за время наблюдения в целом оставалось стабильным. Изменение индекса DAS28 в большинстве случаев было клинически незначимым. Существенных различий в динамике показателей воспалительной активности у пациентов, продолжавших лечение ОРТМ и получавших вместо него БА РТМ, не отмечено.

Заключение. Результаты исследования показывают, что как назначение РТМ биоинавным больным РА, так и проведение повторных курсов лечения БА РТМ и ОРТМ сопоставимо по эффективности и переносимости.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; биоаналоги; эффективность; переносимость.

Контакты: Дарья Александровна Кусевич; kusevich@inbox.ru

Для ссылки: Кусевич ДА, Олюнин ЮА, Насонов ЕЛ. Сравнение эффективности и безопасности оригинального ритуксимаба и его биоаналога в рутинной клинической практике. Современная ревматология. 2022;16(3):21–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-21-28

Comparison of the efficacy and safety of the original rituximab and its biosimilar in routine clinical practice

Kusevich D.A.¹, Olyunin Yu.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

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

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Currently, a biosimilar (BS) of rituximab (RTM) Acellbia® is widely used in Russia for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), however, a systematic study of this drug in routine clinical practice has not been conducted.

Objective: to compare the results of the use of RTM BS (Acellbia®) and the original rituximab (oRTM) in the daily clinical practice of a large rheumatology center.

Patients and methods. The study involved 127 patients predominantly with seropositive RA, who were divided into four groups. Groups 1 and 2 included 66 bionative patients with active RA and ineffectiveness of previous therapy. 31 patients of the 1st group received 2 infusions of oRTM at a dose of 500 mg intravenously (IV) 2 weeks apart; 35 patients of the 2nd group — 2 infusions of RTM BS at a dose of 500 mg IV 2 weeks apart. Groups 3 and 4 included 61 patients who had previously received oRTM therapy. These patients received 4 courses of oRTM treatment on average before being included in the study. 30 patients of the 3rd group continued oRTM therapy: they received 2 infusions at a dose of 500 mg IV 2 weeks apart; 31 patients of the 4th group received 2 infusions of RTM BS at a dose of 500 mg IV 2 weeks apart.

Results and discussion. During the observation period, the dynamics of the main indicators of RA activity in the 1st and 2nd groups did not differ sig-

nificantly. Although the indication for rehospitalization was an exacerbation of the disease, 64.5% of patients in the 1st and 77.1% of patients in the 2nd group, preserved a 20% improvement according to the ACR criteria on re-examination. The condition of patients of the 3rd and 4th groups remained generally stable during the observation period. The change in the DAS28 index in most cases was clinically insignificant. There were no significant differences in the dynamics of inflammatory activity among patients who continued oRTM treatment and who received RTM BS.

Conclusion. The results of the study show that both the prescription of RTM to bionative RA patients and repeated courses of treatment with RTM BS and oRTM are comparable in terms of efficacy and tolerability.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab; biosimilars; efficiency; portability.

Contact: Daria Aleksandrovna Kusevich; kusevich@inbox.ru

For reference: Kusevich DA, Olyunin YuA, Nasonov EL. Comparison of the efficacy and safety of the original rituximab and its biosimilar in routine clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):21–28. DOI:10.14412/1996-7012-2022-3-21-28

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысило эффективность лечения ревматоидного артрита (РА) [1]. ГИБП способны существенно снижать воспалительную активность РА, улучшать функциональный статус и качество жизни больных, сдерживать развитие необратимых изменений в суставах [2, 3]. Результаты, полученные при использовании данных препаратов, позволили пересмотреть требования к ведению пациентов с РА и сформулировать конкретные цели лечения.

Современные рекомендации по ведению пациентов с РА ориентируют врачей на достижение ремиссии или низкой активности заболевания [4]. Комплексная терапия с применением ГИБП во многих случаях позволяет достигать этой цели. Однако она связана с существенными экономическими затратами, что во многом ограничивает доступ больных к этим лекарствам и создает серьезные финансовые проблемы для здравоохранения. В настоящее время патенты на многие ГИБП закончились, и это дает возможность выпускать их биоаналоги (БА). БА содержит действующее вещество, сходное по составу с оригинальным ГИБП, и назначается по тем же показаниям [5].

Появление БА способствовало снижению рыночной стоимости оригинальных ГИБП и повышению доступности этих лекарств. В свою очередь большая доступность ГИБП создает условия для их более раннего назначения и проведения регулярного лечения, что позволяет максимально реализовать терапевтический потенциал имеющихся лекарственных средств и значительно оптимизировать прогноз заболевания. В настоящее время при РА уже разрешено применение нескольких БА: инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба и ритуксимаба (РТМ). Кроме того, большое число БА находится в стадии разработки. Современные рекомендации учитывают экономические аспекты фармакотерапии РА и при сопоставимой эффективности и переносимости препаратов отдают предпочтение более дешевым [6]. Персонифицированный подход к лечению должен предусматривать выбор наиболее приемлемого для данного варианта заболевания ГИБП, необходимой дозы и оптимальной продолжительности лечения при минимально возможной его стоимости.

Первыми на европейском рынке были БА ИНФ и ЭТЦ. Уже через год в регионах, в которых они использовались, стоимость применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) снизилась на 13%, а их продажи возросли на 19% [7]. Эта динамика показывает, что после снижения стоимости ГИБП стали доступны для большего числа больных. Однако

применение иФНО α далеко не всегда позволяет успешно контролировать воспалительную активность РА. Многие пациенты нуждаются в назначении ГИБП другого класса. Создание соответствующих БА может существенно увеличить терапевтический арсенал, имеющийся в распоряжении ревматологов, и расширить возможности оказания эффективной помощи больным РА [8].

В 2013 г. истек срок действия патента на РТМ в Европе, а в 2018 г. – в США. В настоящее время за рубежом разрешено применение нескольких БА этого препарата. Ожидается, что в США внедрение в клиническую практику БА позволит снизить расходы на приобретение РТМ с 7,5 до 5,1 млрд долларов в год [9]. Особый интерес для нашей страны может представлять создание отечественных БА РТМ. Одним из таких препаратов является Ацеллбия® (ЗАО «БИОКАД»). Данный препарат успешно прошел стадию клинических испытаний, которые продемонстрировали его эффективность и переносимость, сопоставимые с оригинальным РТМ (ОРТМ) [10]. В настоящее время он широко используется в России для лечения РА, однако систематическое изучение данного препарата в условиях реальной клинической практики пока не проводилось.

Цель настоящей работы – сравнительный анализ результатов применения БА РТМ (Ацеллбия®) и ОРТМ в повседневной клинической практике крупного ревматологического центра.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты старше 18 лет с РА, удовлетворявшие критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. [11] или ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [12], со средней или высокой активностью заболевания (индекс DAS28 >3,2), получавшие метотрексат (МТ) в стабильной дозе 10–25 мг/нед подкожно или внутримышечно, госпитализированные в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой)». Больные должны были применять МТ не менее 4 нед до включения в исследование, допускался прием глюкокортикоидов <10 мг/сут и нестероидных противовоспалительных препаратов.

У всех включенных в исследование пациентов отсутствовали противопоказания для применения ГИБП. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой

В настоящую работу включено 127 пациентов с преимущественно серопозитивным РА, которые были разделены на четыре группы. В 1-ю и 2-ю группы вошли 66 бionaивных

Таблица 1. Характеристика больных РА (n=127)
Table 1. Characteristics of patients RA (n=127)

Показатель	Больные, ранее не получавшие ГИБП (n=66)	Больные, продолжившие терапию РТМ (n=61)
Пол: женщины / мужчины	59 / 7	56 / 5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [50; 63]	56,3 [51; 64]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	96 [48; 240]	177 [108; 276]
Функциональный класс, n (%):		
I	4 (6)	6 (10)
II	47 (71)	37 (60)
III	14 (21)	16 (26)
IV	1 (2)	2 (4)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
I	3 (4)	3 (5)
II	28 (43)	32 (52)
III	20 (30)	16 (26)
IV	15 (23)	10 (17)
ЧБС (из 28), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 14]	6 [4; 10]
ЧПС (из 28), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 11]	4 [2; 6]
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [50; 75]	60 [50; 70]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	37 [18; 70]	14 [8; 29]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,6 [6,9; 43,2]	8 [1,8; 19,3]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,2; 6,7]	4,9 [3,9; 5,6]

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала (100 мм).

пациентов с активным РА и неэффективностью предшествовавшей терапии. 31 пациент 1-й группы получил 2 инфузии ОРТМ в дозе 500 мг внутривенно (в/в) капельно с интервалом в 2 нед, тогда как 35 больных 2-й группы – 2 инфузии БА РТМ также в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед.

3-ю и 4-ю группы составил 61 пациент, ранее применявший терапию ОРТМ. До включения в исследование этим больным было проведено в среднем 4 курса лечения ОРТМ. Больные 3-й группы (n=30) продолжили терапию ОРТМ: им было выполнено по 2 инфузии в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед. Пациенты 4-й группы (n=31) получили по 2 инфузии БА РТМ в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед.

У всех больных исходно и в динамике перед очередным введением РТМ определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку больным (ООБ) активности болезни, общую оценку врачом (ООВ) активности болезни, СОЭ, уровень СРБ, ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Активность РА оценивали по индексу DAS28.

СОЭ исследовали методом Вестергрена (норма – ≤ 30 мм/ч), сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ – иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для оценки уровня СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л). Верхняя граница нормы концентрации СРБ в сыворотке крови составляла

5,0 мг/л, IgM РФ – 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Количество CD19+ В-клеток в периферической крови исследовали методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Всем больным, включенным в исследование, выполняли рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF. Рентгенологическую стадию РА устанавливали по классификации Штейнброекера.

Среди больных преобладали женщины среднего возраста с длительным течением заболевания (табл. 1). Большинство пациентов были серопозитивными по РФ (83,6%) и АЦЦП (88,5%), имели высокую клиническую (DAS28 >5,1) и лабораторную (медиана, Ме СОЭ – 35 мм/ч, СРБ – 24 мг/л) активность РА.

Пациенты во всех группах были сопоставимы по полу и возрасту. До начала терапии РТМ 24 (77,4%) больных 1-й и 25 (71,4 %) 2-й группы имели сопутствующую патологию. В 1-й группе гипертоническая болезнь (ГБ) выявлена у 10 (32,2%), во 2-й – у 14 (40%) больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 7 (22,5%) и 4 (11,4%), хронический вирусный гепатит С (ВГС) – у 3 (9,7%) и 1 (2,8%) соответственно. Кроме того, во 2-й группе 3 пациента страдали мочекаменной и желчекаменной болезнями и 2 – сахарным диабетом (СД) 2-го типа. На туберкулез в анамнезе указали по 3 пациента

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения у пациентов 1-й и 2-й групп, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters during treatment in patients of the 1st and 2nd groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=31)		р	2-я группа (n=35)		р
	исходно	2-я группа (n=35)		1-я группа (n=31)	2-я группа (n=35)	
ЧПС (из 28)	5 [4; 9]	7 [3; 12]	0,507	3 [1; 6]**	3 [1; 6]**	0,717
ЧБС (из 28)	8 [7; 14]	12 [7; 16]	0,393	6 [3; 11]**	4 [2; 7]**	0,013
СОЭ, мм/ч	34 [14; 52]	40 [18; 58]	0,077	14 [8; 20]**	20 [10; 32]**	0,047
СРБ, мг/мл	29,6 [9,4; 47,2]	14,6 [3,6; 24,7]	0,404	7,3 [2,1; 11,3]**	4,9 [1,98; 20,5]*	0,835
ООБ по ВАШ, мм	65 [50; 73]	55 [50; 70]	0,340	50 [40; 60]**	50 [30; 60]*	0,239
ООВ по ВАШ, мм	60 [50; 70]	60 [50; 70]	0,521	50 [40; 60]**	35 [20; 50]**	0,003
Боль по ВАШ, мм	60 [50; 70]	70 [50; 80]	0,694	50 [40; 60]**	50 [30; 60]**	0,087
DAS28	5,7 [5,2; 6]	5,8 [5,2; 6,9]	0,273	4,34 [3,9; 5,2]**	4,22 [3,4; 4,9]**	0,353

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ при сравнении с исходным значением (здесь и в табл. 3–5).

1-й и 2-й групп (9,7 и 8,6%). Во 2-й группе по 1 пациенту имели в анамнезе тромбоз легочной артерии, базалиому, рак молочной железы, рак желудка с последующей резекцией желудка и анастомозитом, аневризму межпредсердной перегородки. В 1-й группе в одинаковом количестве случаев (6,4%) регистрировался аутоиммунный тиреоидит (медикаментозно компенсированный) и тромбофлебит, еще у 1 больного – антифосфолипидный синдром.

В 3-й и 4-й группах сопутствующие заболевания на момент продолжения терапии/переключения выявлены соответственно у 21 (70%) и 24 (77,4%), ГБ – у 13 (43,3%) и 10 (32,2%), мочекаменная болезнь – у 1 (3,3%) и 2 (6,4%), хронический ВГС – у 1 (3,3%) и 2 (6,4%) больных. У 7 (23,3%) пациентов 3-й группы обнаружена ИБС, у 2 (6,4%) больных 4-й группы – СД 2-го типа и у 1 – аневризма средней мозговой артерии. В анамнезе у 1 пациента 3-й группы был лейкоз больших гранулярных лейкоцитов, у 1 больного 4-й группы – В-клеточная лимфома. Туберкулез в анамнезе имели 1 (3,3%) пациент 3-й и 5 (16,1%) больных 4-й группы.

Для статистической обработки использовались методы параметрического анализа (оценены величины с нормальным распределением), непараметрического анализа – критерий Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$), критерий Манна–Уитни для сравнения групп и сравнения параметров, распределение которых отличалось от нормального. Результаты представлены в виде Ме и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили]. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Excel. Корреляционный анализ выполнен по

методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Ме диапазона между исходным обследованием до инфузии и обследованием перед повторным курсом в 1-й группе составила 7 [7; 11] мес, во 2-й – 6 [5; 13] мес. Эти различия были статистически незначимы.

В 1-й группе до начала терапии высокую активность РА по DAS28 имели 25 (80,6%) пациентов, умеренную – 6 (19,4%), во 2-й – 27 (77,2%) и 8 (22,8%) соответственно.

При повторном обследовании перед планируемым продолжением терапии в обеих группах наблюдалось значительное снижение показателей воспалительной активности (табл. 2). При этом в 1-й группе по сравнению со 2-й СОЭ была значимо ниже, но ЧБС и ООВ – выше. Хороший эффект по критериям EULAR сохранялся у 2 (6,4%) пациентов 1-й и 7 (20%) 2-й группы, удовлетворительный – у 21 (67,8%) и 19 (54,3%), эффект введения РТМ был утрачен у 8 (25,8%) и 9 (25,7%) соответственно. Частота достижения 20% улучшения по критериям ACR (ACR20) в обеих группах была сопоставимой (64,5 и 77,1% соответственно).

В 1-й группе 93,4% больных были позитивны по IgM РФ, 96,8% – по АЦЦП. Высокопозитивные титры IgM РФ отмечались в 83,8% случаев, АЦЦП – в 90,4%. На фоне терапии выявлено значимое снижение уровня IgM РФ (табл. 3). Положительная сероконверсия IgM РФ наблюдалась в 1 (3,2%) случае, отрицательная – в 6 (19,3%).

Во 2-й группе исходно 91,4% больных были позитивны по IgM РФ, 85,7% – по АЦЦП. Высокопозитивные титры IgM РФ ($> 45,0$ МЕ/мл) и АЦЦП ($> 15,0$ ЕД/мл) имели 82,8 и

Таблица 3. Концентрация аутоантител у пациентов 1-й группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. The concentration of autoantibodies in patients of the 1st group, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Всего (n=31)	Больные, ответившие на лечение (n=23)	Больные, не ответившие на лечение (n=8)
IgM РФ, МЕ/мл:			
исходно	212 [69,5; 329]	223 [108; 311]	86,7 [17,8; 521]
перед продолжением лечения	34,6 [14,4; 62,1]*	27,5 [9,5; 44,8]**	59 [33; 469]
АЦЦП, Ед/мл:			
исходно	200 [66,3; 300]	200 [53,8; 300]	199,6 [124,9; 250]
перед продолжением лечения	200 [64,6; 223,3]	200 [64,6; 265,5]	161,8 [53,5; 200]

Таблица 4. Концентрация аутоантител у пациентов 2-й группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. The concentration of autoantibodies in patients of the 2nd group, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Всего (n=35)	Больные, ответившие на лечение (n=26)	Больные, не ответившие на лечение (n=9)
IgM РФ, МЕ/мл: исходно перед продолжением лечения	263 [127; 502] 62,6 [26,1; 112]**	217 [127; 414] 44,4 [24,6; 110]*	370 [170; 371] 85,7 [26,1; 128]
АЦЦП, Ед/мл: исходно перед продолжением лечения	198 [51,9; 268,1] 56,8 [13; 114,8]**	198 [51,9; 268,1] 55,5 [13,3; 91,8]**	159,6 [104,9; 198] 110,6 [2,24; 167,9]

77,1%, пациентов. Лечение БА РТМ сопровождалось статистически значимым снижением уровня IgM РФ и АЦЦП в целом по группе и в подгруппе ответивших на терапию. В подгруппе пациентов, не ответивших на лечение, статистически значимых различий с исходными показателями не выявлено (табл. 4). У 3 (8,6%) пациентов с исходно низкими титрами АЦЦП отмечалась сероконверсия в негативный вариант АЦЦП.

Снижение количества CD19+ клеток на фоне анти-В-клеточной терапии зафиксировано у всех пациентов. Ко второму обследованию деплеция сохранялась у 3 (9,7%) пациентов 1-й и у 6 (17%) 2-й группы.

Исходно уровень IgG в 1-й группе был статистически значимо выше, чем во 2-й (табл. 5), это различие нивелиро-

При сопоставлении иммунологических параметров на момент второго обследования (табл. 7) в 3-й и 4-й группах статистически значимых различий не выявлено.

Применение БА РТМ у пациентов с серопозитивным РА не приводило к необходимости сокращения интервала между инфузиями, по эффективности он был сопоставим с ОРТМ. Средняя длительность эффекта, зарегистрированная в медицинской документации, составила 6,5 мес в 3-й и 6 мес в 4-й группе. На фоне терапии серьезных нежелательных реакций ни в одной группе не выявлено. У части пациентов после введения РТМ отмечались инфузионные реакции. Их частота в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах была сопоставима: 16,1; 14,3; 16,6 и 16,1% соответственно.

Таблица 5. Динамика уровня иммуноглобулинов и CD19+ В-лимфоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп, М±σ
Table 5. Dynamics of the level of immunoglobulins and CD19+ B-lymphocytes in patients of the 1st and 2nd groups, M±σ

Показатель	1-я группа (n=31)		2-я группа (n=35)	
	исходно	продолжение лечения	исходно	продолжение лечения
IgG, г/л	14,3±7,3	11,9±5,8	11,5 ±2,8	10,7±3,0*
IgM, г/л	1,8±0,8	1,2±0,9**	1,5±0,8	1,0±0,5**
IgA, г/л	3,4±1,7	3,1±1,4*	3,2±1,1	2,6±1,0*
CD19+, %	9,4±5,5	2±2,9**	8,9±4,1	1,4±1,9**

валось на фоне терапии. Содержание IgM, IgA и CD19+ лимфоцитов в 1-й и 2-й группах было сопоставимым. Ни у одного пациента на фоне терапии уровень IgG не опускался ниже границы нормы (7,0 г/л).

Пациенты 3-й и 4-й групп, которые продолжали анти-В-клеточную терапию, на момент включения не различались по возрасту, средней длительности РА и количеству предшествующих курсов РТМ. Интервал между курсами составил в среднем 9,1 и 8,4 мес соответственно. Средняя длительность интервала между исходным обследованием перед продолжением терапии ОРТМ или переключением на БА РТМ и повторным обследованием – 10,1±4,8 и 11,3±8,2 мес соответственно (p=0,52).

Ко второму обследованию динамика основных показателей воспалительной активности в 3-й и 4-й группах была сопоставимой (табл. 6). Частота существенного улучшения (хорошего и удовлетворительного ответа по критериям EULAR) также не различалась и составила 26,6 и 32,3% соответственно (см. рисунок).

Таким образом, стабилизация и улучшение состояния при повторном обследовании в 3-й и 4-й группах наблюдались у 83,3 и 90,3% больных соответственно.

Обсуждение. Согласно существующим правилам, регистрация БА возможна после серии исследований, демонстрирующих его соответствие оригинальному продукту [5]. При этом основное внимание уделяется доказательству соответствия физико-химических и функциональных характеристик препаратов, тогда как клиническое изучение БА проводится в ограниченном объеме. Считается, что одного контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), показывающего эквивалентность БА и оригинального ГИБП, достаточно для подтверждения возможности использования БА в практическом здравоохранении [7].

Следует отметить, что такие исследования в первую очередь направлены на выявление сходства и различия между БА и оригинальным препаратом в гомогенной популяции больных. Полученные при этом данные не позволяют оценить особенности применения БА в условиях реальной клинической практики. В настоящее время за рубежом используются несколько БА РТМ, которые продемонстрировали сопоставимые с ОРТМ эффективность и переносимость [13]. В 2016 г. были опубликованы данные РКИ BIORA, в котором анализировались результаты применения Ацеллбии® и ОРТМ при РА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 6. Сравнение эффективности ОРТМ и БА РТМ в группах пациентов, продолживших анти-В-клеточную терапию, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 6. Comparison of the effectiveness of oRTM and RTM BS in groups of patients who continued anti-B-cell therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно		p	При повторном обследовании		p
	РТМ – Ацеллбия	РТМ – РТМ		РТМ – Ацеллбия	РТМ – РТМ	
СОЭ, мм/ч	20 [9,00; 30,00]	12 [7,00; 26,00]	0,051	16 [8; 30]	9,5 [7; 27]	0,485
СРБ, мг/дл	8,6 [1,81; 31,50]	7,65 [1,60; 15,20]	0,013	6,3 [1,3; 16,1]	6,3 [1,5; 18,9]	0,866
ЧПС (из 28)	4 [2,00; 7,00]	3 [2,00; 5,00]	0,164	3,5 [2; 5]*	2 [1; 4]	0,982
ЧБС (из 28)	6 [4,00; 11,00]	7 [5,00; 9,00]	0,077	6 [4; 10]	8 [4; 11]	0,936
ООВ по ВАШ, мм	60 [50,00; 70,00]	60 [50,00; 70,00]	0,809	50 [50; 60]	НД	0,386
ООБ по ВАШ, мм	65 [50,00; 75,00]	50 [45,00; 55,00]	0,947	50 [50; 60]	55 [50; 70]	0,403
Боль по ВАШ, мм	70 [50,00; 75,00]	42,5 [35,00; 50,00]	0,832	50 [50; 60]	НД	0,394
DAS28	5,19 [3,98; 5,90]	4,68 [3,78; 5,40]	0,045	4,3 [3,8; 5,3]*	4,2 [3,5; 5,2]	0,959

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с исходным уровнем (здесь и в табл. 7); НД – нет данных (показатель не регистрировался).

[10]. Оба препарата вводились дважды по 1000 мг с интервалом 2 нед. Через 24 нед эффективность лечения в обеих группах была практически одинаковой. Позднее пациентам, у которых сохранялась воспалительная активность, был проведен повторный курс лечения. Через 24 нед после повторного курса терапии ее эффективность во всех группах была сопоставимой. Эти данные показывают, что назначение ОРТМ и БА РТМ в курсовой дозе 2000 мг обеспечивает сходные результаты.

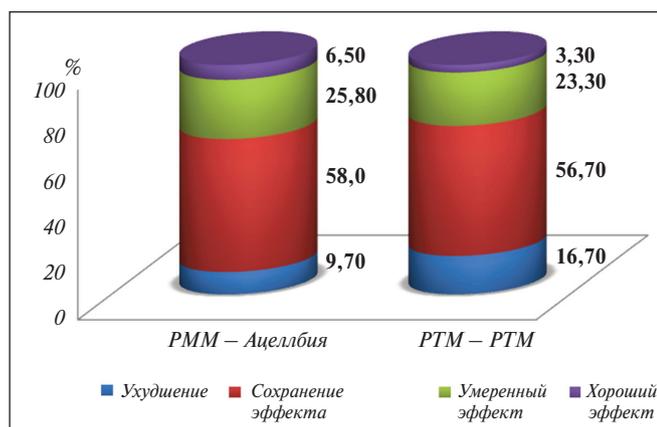
Однако ОРТМ с успехом применяется и в низкой дозе (по 1000 мг на курс). При этом высокие и низкие дозы обеспечивают сходную динамику основных показателей активности РА [14, 15]. И хотя у пациентов, получавших низкие дозы РТМ, прослеживалась статистически более значимая отрицательная динамика рентгенологических проявлений в суставах, чем при введении высокой дозы, эти различия были клинически незначимы. Использование низких доз РТМ может способствовать уменьшению числа неблагоприятных реакций и снижению затрат на лечение. Поэтому низкие дозы ОРТМ широко используются в практическом здравоохранении, позволяя проводить лечение

большого числа больных при меньшем риске неблагоприятных реакций.

Применение Ацеллбии® в низких дозах оценивалось в двойном слепом РКИ ALTERRA, в которое включали био-наивных пациентов с активным РА [14]. После рандомизации 107 из них получили по 2 инфузии БА РТМ в дозе 600 мг с интервалом в 2 нед, 51 больному вводили плацебо. БА РТМ обеспечивал значимо более благоприятные результаты, чем плацебо. При этом частота НР существенно не различалась. Таким образом, было доказано, что Ацеллбия® и ОРТМ в курсовой дозе 2000 мг не различаются по клинической эффективности и переносимости. В низкой дозе Ацеллбия® значимо превосходила плацебо по клинической эффективности. В то же время низкие дозы Ацеллбии® и ОРТМ напрямую не сравнивались. Кроме того, не проводилось сравнительного изучения этих препаратов в реальной клинической практике.

В настоящей работе в условиях повседневной клинической практики крупного ревматологического центра было изучено использование низких доз Ацеллбии® и ОРТМ у больных РА, которые ранее не получали РТМ, а также оценена возможность замены ОРТМ на БА РТМ у пациентов, которым ранее уже было начато лечение ОРТМ. Больных обследовали на момент включения перед первым или очередным курсом лечения РТМ и перед следующим курсом лечения, когда благоприятный эффект РТМ уже частично утрачивался. Время от первого обследования до повторной госпитализации в группах ОРТМ и БА РТМ существенно не различалось.

На момент включения в исследование у большинства пациентов, не получавших ранее РТМ, отмечалась высокая активность РА по DAS28. В 1-й группе (ОРТМ) она была зафиксирована в 80,6%, во 2-й (БА РТМ) – в 77,2% случаев. ОРТМ и БА РТМ обеспечивали сопоставимое снижение числа CD19+ клеток, уровня РФ и АЦЦП. Динамика основных показателей активности РА в этих группах за время наблюдения также существенно не различалась. Хотя показанием для повторной госпитализации являлось обострение заболевания, у 64,5% больных 1-й и 77,1% 2-й группы при повторном обследовании сохранялось улучшение по ACR20, а существенное клиническое улучшение (хороший или удов-



Оценка эффективности по критериям EULAR в группах пациентов, продолживших терапию ОРТМ и переключенных с ОРТМ на БА РТМ

Evaluation of efficacy according to EULAR criteria in groups of patients who continued oRTM therapy and switched from oRTM to RTM BS

летворительный эффект) по критериям EULAR зафиксировано в 74,2 и 74,3% случаев соответственно. Сходный результат был отмечен в РКИ ALTEIRA, в котором ответ по ACR20 достигнут у 65,7% больных, получавших БА РТМ [16].

Эти данные близки к результатам РКИ BIORA в котором использовали РТМ в курсовой дозе 2000 мг [10]. При этом ответ по ACR20 у наших пациентов наблюдался несколько реже. Это можно объяснить тем, что в настоящем исследовании показанием для повторной госпитализации являлось обострение РА и, в отличие от РКИ, интервал между первым и вторым обследованием у части больных превышал 6 мес.

Состояние пациентов, которые на момент включения в исследование уже получали ОПТМ, на фоне данной терапии оставалось стабильным, и повторные курсы лечения проводились с интервалом 8–9 мес. У этих больных время между введением ОПТМ (3-я группа) или БА РТМ (4-я группа) при включении в исследование и следующей госпитализацией, связанной с обострением заболевания, в среднем составляло 10,1±4,8 и 11,3±8,2 мес соответственно. В течение этого периода состояние больных в обеих группах в целом оставалось стабильным. Изменение индекса DAS28 в большинстве случаев было клинически незначимым. Существенных различий в динамике показателей воспалительной активности у пациентов, продолжавших лечение ОПТМ и получавших вместо него БА РТМ, не выявлено.

Заключение. Использование ГИБП в лечении РА позволяет эффективно подавлять прогрессирование заболевания и значительно улучшать качество жизни больных. Но высокая стоимость этих препаратов существенно ограничивает возможность их назначения. Внедрение в рутинную практику БА ГИБП повышает доступность этого вида терапии. Вместе с тем БА пока изучены гораздо хуже, чем оригинальные ГИБП, а недостаток информации может стать причиной недоверия к новым препаратам. Поэтому регулярный анализ опыта, который накапливается при использовании БА в рутинной практике, представляет большой интерес для здра-

Таблица 7. Динамика уровня аутоантител, иммуноглобулинов и числа CD19+ клеток у пациентов 3-й и 4-й групп, М±σ
Table 7. Dynamics of the level of autoantibodies, immunoglobulins and the number of CD19+ cells in patients of the 3rd and 4th groups, М±σ

Показатель	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=31)
РФ IgM, МЕ/мл:		
исходно	368,8±834,6	140,6±263,9
продолжение лечения	178,5±284,5	141,6±254,9
АЦЦП, Ед/л:		
исходно	124,1±121,1	129,1±113,8
продолжение лечения	100,5±117,9	163,1±155
IgG, г/л:		
исходно	10,9±3,9	10,7±3,7
продолжение лечения	10,5±4,5	9,4±2,9*
IgM, г/л:		
исходно	1,2±1,0	0,9±0,7
продолжение лечения	1,1±0,8	0,9±0,8
IgA, г/л:		
исходно	2,9±1,8	1,9±1,0
продолжение лечения	2,5±1,7	1,9±1,0
CD19+, %:		
исходно	7,7±15,5	5,5±14,6
продолжение лечения	2,0±3,3	1,8±2,6

воохранения. В настоящей работе изучались два основных варианта применения РТМ, с которыми приходится сталкиваться ревматологам при лечении РА: назначение БА РТМ при недостаточной эффективности МТ и переключение больных, которые уже получали с успехом ОПТМ, на БА РТМ. По нашим данным, в обоих случаях результаты использования ОПТМ и БА РТМ существенно не различались, что указывает на взаимозаменяемость этих препаратов и позволяет назначать БА РТМ больным РА по тем же показаниям, что и ОПТМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):564–77. [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(5):564–77. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):62–9. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2021;59(1):62–9. (In Russ.)].
- Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):274–9. [Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL registry of patients with rheumatoid arthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):274–9. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommen-
- Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628–40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(6):628–40. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewij RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
- Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019 May 21;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900
- Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-

- практическая ревматология. 2018;56(5):539-48.
[Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(5):539-48. (In Russ.)].
9. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*. 2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864
10. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-19.
[Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(5):510-19. (In Russ.)].
11. 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.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep; 62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
13. Jaeger U. Rituximab biosimilars open new horizons in immunotherapy. *ESMO Open*. 2017 Aug 4;2(3):e000234. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000234
14. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 16;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z.
15. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Feb;66(2):228-35. doi: 10.1002/acr.22116.
16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):351-9.
[Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(4):351-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.03.2022/7.05.2022/10.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы № 1021051503137-7.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051503137-7.

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.

Кусевич Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-2976-9724>

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

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

Взаимосвязь лабораторных биомаркеров и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба

Авдеева А.С.¹, Алексеева О.Г.¹, Рыбакова В.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования — оценить взаимосвязь лабораторных биомаркеров и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ).

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА. Всем пациентам проведено по 2 инфузии РТМ (Ацелбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, а затем через 12 и 24 нед после первой инфузии препарата.

Результаты и обсуждение. К 24-й неделе терапии РТМ хороший/умеренный эффект по критериям EULAR зарегистрирован у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 (<2,6) достигнута у 4 (20%) больных, SDAI (≤3,3) — у 2 (10%), CDAI (≤2,8) — у 1 (5%). До начала лечения активный синовит по данным энергетического доплеровского картирования (ЭД) выявлен у 13 (65%) пациентов, а при сканировании в режиме серой шкалы — у 20 (100%). На фоне терапии биоаналогом РТМ наблюдалось значимое уменьшение воспалительных изменений в суставах, и к 24-й неделе после начала лечения медиана ЭД составила 0,5; активное воспаление сохранялось у 7 (35%) больных. Как показал ROC-анализ, исходный уровень интерлейкина (ИЛ) 6 >100,0 пг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности по данным ЭД к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ, при этом чувствительность составила 85% и специфичность — 62% (AUC 0,78, 95% доверительный интервал 0,57–0,99)

Заключение. Выявлена ассоциация между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, в основном ИЛ6, и активностью синовиального воспаления по данным УЗИ. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по результатам ЭД наиболее перспективным маркером является ИЛ6, другие анализируемые показатели имеют худшие параметры чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; ультразвуковое исследование; провоспалительные цитокины; биоаналог ритуксимаба.

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Для ссылки: Авдеева АС, Алексеева ОГ, Рыбакова ВВ, Насонов ЕЛ. Взаимосвязь лабораторных биомаркеров и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба. Современная ревматология. 2022;16(3):29–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-29-36

Relationship between laboratory biomarkers and ultrasonographic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis treated with a rituximab biosimilar

Avdeeva A.S.¹, Alekseeva O.G.¹, Rybakova V.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

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

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to assess the relationship between laboratory biomarkers and ultrasonographic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis during therapy with a rituximab (RTM) biosimilar.

Patients and methods. 20 patients with definite diagnosis of RA were examined. All patients received 2 infusions of RTM (Acellbia®), at a dose of 600 mg intravenously 2 weeks apart during therapy with methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. Clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before the start of therapy, and then 12 and 24 weeks after the first infusion of the drug.

Results and discussion. By the 24th week of RTM therapy, a good/moderate effect according to the EULAR criteria was registered in 17 (85%) patients; remission according to DAS28 (<2.6) was achieved in 4 (20%) patients, SDAI (≤3.3) — in 2 (10%), CDAI (≤2.8) — in 1 (5%). Prior to the start of treatment, active synovitis was detected in 13 (65%) patients by power Doppler imaging (PD), and in 20 (100%) patients by gray scale scanning. During therapy with the RTM biosimilar, a significant decrease in inflammatory changes in the joints was observed, and by the

24th week after the start of treatment, the median PD was 0.5; active inflammation persisted in 7 (35%) patients. As shown by ROC analysis, the initial level of interleukin (IL) 6 >100.0 pg/ml is associated with the persistence of inflammatory activity according to PD by the 24th week of therapy with the RTM biosimilar, while the sensitivity was 85% and the specificity was 62% (AUC 0.78, 95% CI 0.57–0.99)

Conclusion. An association was found between an increased level of pro-inflammatory cytokines, mainly IL6, and the activity of synovial inflammation according to ultrasound data. IL6 is the most promising marker for predicting persistent inflammatory activity based on the results of PD; other analyzed parameters have worse sensitivity and specificity parameters.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; sonography; pro-inflammatory cytokines; rituximab biosimilar.

Contact: Anastasia Sergeevna Avdeeva; 9056249400@mail.ru

For reference: Avdeeva AS, Alekseeva OG, Rybakova VV, Nasonov EL, et al. Relationship between laboratory biomarkers and ultrasonographic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis treated with a rituximab biosimilar. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):29–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-29-36

Ультразвуковые (УЗ) методы исследования с успехом применяются для оценки структуры мелких суставов кистей и стоп. При проведении УЗИ суставов используются различные варианты сканирования, основными из которых являются режим серой шкалы (СШ), предоставляющий информацию об анатомии и морфологических изменениях суставов, и метод энергетического доплеровского картирования (ЭД), позволяющий визуализировать микроциркуляторный кровоток в исследуемой области. Таким образом, СШ отражает пролиферацию синовиальной оболочки, а ЭД – микроциркуляторный кровоток в воспаленной синовии [1–4].

Современные принципы фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) основаны на раннем назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), а также на применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что в ряде случаев приводит к стойкой ремиссии [5–7]. В некоторых работах продемонстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогноз при РА гораздо более благоприятен в случае достижения ремиссии на ранних стадиях болезни [8, 9]. После широкого внедрения в клиническую практику ГИБП стал более активно обсуждаться вопрос объективной оценки активности заболевания и выявления субклинического воспаления суставов. Полагают, что УЗИ суставов может являться полезным методом определения субклинического воспаления при отсутствии активности по данным клинических индексов [10]. В связи с этим УЗ-оценку стали включать в ряд крупных клинических исследований для выявления латентной воспалительной активности [11–15]. В крупном метаанализе, объединившем 19 исследований и в общей сложности 1618 пациентов с РА, из которых 1368 находились в состоянии клинической ремиссии, показано, что по данным СШ и ЭД воспалительные изменения в суставах отсутствовали (СШ-, ЭД-) только у 15% пациентов, у остальных больных имелось субклиническое воспаление (СШ+, ЭД+ у 84%; СШ+, ЭД- у 41% СШ-, ЭД+ у 44%). У пациентов с УЗ-признаками активного синовита (СШ+, ЭД+) регистрировался высокий риск обострения заболевания (отношение шансов, ОШ 3,2) и прогрессирования деструктивных изменений в суставах (ОШ 9,13) [14]. Активный синовит по данным УЗИ ассоциировался с определенными иммунологическими нарушениями, изучение которых может позволить более объективно оценить воспалительную активность [16, 17].

Внедрение ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, повысило эффективность терапии и улучшило

прогноз заболевания у пациентов с наиболее тяжелыми формами РА, а с другой – привело к значительному удорожанию лечения [18]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, – приоритетная задача здравоохранения во всем мире. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП [19, 20].

Цель настоящей работы – оценка взаимосвязи лабораторных биомаркеров и УЗ-признаков воспаления у пациентов с РА на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ, Ацеллбия®).

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.).

Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (медиана, Ме длительности РА – 39,5 мес), серопозитивными по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс (ФК), умеренное нарушение жизнедеятельности (табл. 1). До начала терапии биоаналогом РТМ пациенты получали МТ в стабильной дозе не менее 4 нед (Ме 15 мг; [10; 17,5] мг), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 2 инфузии биоаналога РТМ в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности лечения использовали критерии EULAR. [21] Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28.

СОЭ определяли стандартным международным методом Вестергрена (норма ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ – иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для оценки уровня СРБ использовался высокочувствительный

тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л). Нормальным уровнем СРБ в сыворотке крови считали значение $\leq 5,0$ мг/л, а верхней границей нормы IgM РФ в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя – 15,0 МЕ/мл. Количественную оценку уровня АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов Axis-Shield (Великобритания). Верхняя граница нормы составляла 5,0 ЕД/мл. Уровень матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) в сыворотке крови измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы – 28,8 нг/мл. При исследовании 30 сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFbb, RANTES, фактора некроза опухоли (ФНО) α , VEGF определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы (в пг/мл) при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила: ИЛ1 β – 10,2; ИЛ1 α – 1287,4; ИЛ2 – 153,6; ИЛ4 – 10,9; ИЛ5 – 10,6; ИЛ6 – 39,6; ИЛ7 – 287,7; ИЛ8 – 50,2; ИЛ9 – 307,5; ИЛ10 – 554,6; ИЛ12 – 53,6; ИЛ13 – 110,4; ИЛ15 – 66,8; ИЛ17 – 471,3; Eotaxin – 1616; FGF-basic – 71,8; G-CSF – 52,5; GM-CSF – 261,1; IFN γ – 4298,7; IP10 – 20219,7; MCP1 – 280,1; MIP1 α – 42,7; MIP1 β – 165,9; ФНО α – 145,9; VEGF – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при температуре -70 °С.

УЗИ кистей и стоп семи суставных зон (запястья, II–III пястно-фаланговых, II–III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультичастотного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ). УЗ-признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки в режиме СШ (В-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [22]. В режиме СШ и ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки толщины синовии и ее гиперваскулярных потоков, которая также выражалась в баллах от 0 до 3.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=20)
Table 1. Clinical and immunological characteristics of RA patients before RTM administration (n=20)

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

Примечание. HAQ – Health Assessment Questionnaire.

непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде Ме с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №32 от 20.12.2018). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. До начала терапии РТМ индексы DAS28 (5,6 [4,9; 6,8]), SDAI (Simplified Disease Activity Index; 27,17 [23,08; 39,9]) и CDAI (Clinical Disease Activity Index; 26,6 [22,25; 37]) соответствовали высокой активности РА. К 24-й неделе лечения РТМ хороший/умеренный эффект по критериям EULAR зарегистрирован у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 (<2,6) была достигнута у 4 (20%) больных, SDAI ($\leq 3,3$) – у 2 (10%), CDAI ($\leq 2,8$) – у 1 (5%).

Уровни исследуемых цитокинов у больных РА и здоровых доноров представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, у больных РА отмечалась статистически значимо более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНО α), хемокинов (ИЛ8, MIP1 β , MCP1) и факторов роста (G-CSF, FGF) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). У больных РА уровень ряда противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ1 α , Eotaxin) был выше ($p < 0,05$), тогда как содержание отдельных

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Исходный цитокиновый профиль пациентов с РА и здоровых доноров, Me [25-й; 75-й перцентили], пг/мл
Table 2. Initial cytokine profile of RA patients and healthy donors, Me [25th; 75th percentile], pg/ml

Показатель	Больные РА (n=20)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ1β	14,4 [4,8; 41,3]*, #	4,1 [2,6; 4,9]
ИЛ1Pa	1808 [461,8; 3285,3]*, #	150,6 [111,2; 253,8]
ИЛ2	45,3 [0,01; 201,9]#	10,8 [5,5; 13,9]
ИЛ4	7,3 [6,4; 9,5]*, #	3,3 [0,2; 5,9]
ИЛ5	11,9 [2,6; 28,9]*, #	2,9 [0,2; 5,2]
ИЛ6	105,5 [38,5; 381,7]*, #	7,8 [4,5; 13,1]
ИЛ7	9,2 [5,1; 72,2]	8,2 [0,5; 21,5]
ИЛ8	41,5 [34,4; 53,0]*, #	12,5 [4,8; 16,3]
ИЛ9	131,8 [58,7; 354,5]*, #	34,2 [26,3; 42,4]
ИЛ10	103,3 [20,2; 466,9]*, #	13,2 [5,8; 37,5]
ИЛ12	123,5 [43,9; 365,3]*, #	5,8 [2,2; 9,9]
ИЛ13	11,8 [5,5; 102,5]	16,7 [9,9; 22,4]
ИЛ15	132,9 [40,9; 290,4]*, #	6,7 [3,9; 17,4]
ИЛ17	76,1 [66,3; 100,1]	22,9 [5,2; 90,3]
Eotaxin	502,8 [223,6; 1373,8]*, #	102,4 [19,4; 585,7]
FGF basic	43,2 [35,7; 51,4]*, #	27,3 [19,3; 44,3]
G-CSF	117,8 [92,8; 332,2]*, #	10,9 [2,4; 21,3]
GM-CSF	0,01 [0,01; 115,9]	39,9 [21,6; 61,3]
IFNγ	493,3 [181,3; 1294,5]	285,4 [112,3; 1037,9]
IP10	2545,3 [1878,9; 3070,4]	717,8 [188,7; 4064,8]
MCP1	181,9 [45,4; 511,5]*, #	48,6 [22,3; 120,7]
MIP1α	5,1 [4,4; 7,8]*, #	10,8 [8,8; 18,1]
MIP1β	94,4 [74,4; 134,5]*, #	66,0 [49,4; 99,4]
PDGFbb	3548,5 [2771,3; 4248,2]*, #	26024,5 [5854,8; 58715,0]
RANTES	8584,2 [7304,3; 9665,5]	—
ФНОα	546,4 [170,6; 1751,9]*, #	38,9 [17,2; 64,9]
VEGF	111,4 [67,4; 370,5]	205,6 [63,9; 312,8]

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой; # изменение уровня ≥30% по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Динамика воспалительных изменений в суставах по данным УЗИ, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы
Table 3. Dynamics of inflammatory changes in the joints according to ultrasonographic data, Me [25th; 75th percentile], points

Режим	Исходно	Через 24 нед
СШ	9,5 [7,0; 15,0]	9,0 [6,0; 11,5]#
ЭД	2,0 [1,0; 3,5]	0,5 [0,0; 2,0]*

* p<0,05 и # p=0,05 по сравнению с исходным уровнем.

факторов роста (ИЛ7, VEGF), хемокинов (MIP1α, IP10) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ13) оказалось либо ниже, либо не отличалось от такового в контрольной группе.

До начала терапии активный синовит по данным ЭД выявлялся у 13 (65%) пациентов, а при сканировании в режиме СШ – у всех больных. На фоне применения биоаналога РТМ наблюдалось статистически значимое уменьшение воспалительных изменений в суставах. К 24-й неделе лечения Me ЭД составила 0,5 (табл. 3), активное воспаление сохранялось у 7 (35%) больных.

Исходно регистрировалась позитивная взаимосвязь показателей ЭД с уровнем СРБ (r=0,54, p=0,02), ИЛ6 (r=0,46, p=0,04), ИЛ13 (r=0,47, p=0,03), а показателей СШ с уровнем ИЛ2 (r=0,45, p=0,04), ИЛ5 (r=0,53, p=0,02), ИЛ13 (r=0,46, p=0,03), ИЛ15 (r=0,45, p=0,04), MIP1α (r=0,45, p=0,04) и ФНОα (r=0,46, p=0,04).

В зависимости от наличия активного воспаления по данным ЭД до начала лечения все пациенты были разделены на две группы, в которых оценивались лабораторные показатели воспалительной активности (табл. 4).

У пациентов с воспалением по данным ЭД до начала терапии отмечались статистически более высокие активность заболевания по DAS28, уровень СРБ и СОЭ. Значимых различий в показателях цитокинового профиля не выявлено, однако обнаружена тенденция к повышению уровня ИЛ5, ИЛ6 и ММР3 при наличии активного воспаления.

Для оценки роли лабораторных биомаркеров в прогнозировании сохранения активного воспаления на фоне анти-В-клеточной терапии был оценен исходный уровень лабораторных показателей в зависимости от УЗ-изменений через 24 нед лечения (табл. 5).

У пациентов с сохраняющимся воспалением по данным ЭД через 24 нед терапии отмечалась исходно более высокая концентрация ИЛ6 по сравнению с больными без воспаления по результатам УЗИ.

Как показал ROC-анализ, исходный уровень ИЛ6 >100,0 пг/мл ассоциируется с сохранением воспалительной активности, выявленной при ЭД, к 24-й неделе лечения био-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

аналогом РТМ с чувствительностью 85% и специфичностью 62% (AUC 0,78; 95% ДИ 0,57–0,99; см. рисунок).

Обсуждение. Методы УЗ-диагностики все шире внедряются в клиническую практику. УЗИ можно использовать как инструмент для оценки воспаления суставов, в том числе субклинического, а также для мониторинга активности заболевания на фоне терапии. Нами была проанализирована связь между УЗ-показателями воспалительной активности и уровнем иммунологических маркеров. У пациентов с воспалением по данным ЭД отмечались значимо более высокая активность заболевания по DAS28, высокие уровень СРБ и СОЭ, а также тенденция к повышению концентрации ИЛ5, ИЛ6 и ММП3. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по данным ЭД наиболее перспективным маркером можно считать ИЛ6, его исходный уровень >100,0 пг/мл ассоциировался с сохранением воспаления, зафиксированного при ЭД, к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и специфичностью 62%. Другие анализируемые показатели имеют худшие параметры чувствительности и специфичности.

Сходные данные были получены А. Baillet и соавт. [17], которые на большой группе пациентов (когорта Etude et Suive des POLyarthrites Indifferenciees Recentes, ESPOIR) с ранним РА (n=126) проанализировали связь между исходным уровнем ИЛ6, УЗ-показателями воспалительной активности и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение 3 лет наблюдения. Была выявлена связь между базальным уровнем ИЛ6, числом припухших суставов (ЧПС) и синовитом по данным ЭД и СШ, а также наличием эрозий. Интересно, что концентрация СРБ коррелировала только с ЧПС (p<0,001). Эти результаты позволяют рассматривать базальный уровень ИЛ6 в качестве биомаркера воспаления по данным УЗИ. А. Fazaа и соавт. [18] обнаружили более высокий уровень растворимых рецепторов ИЛ17 в группе пациентов с активным воспалением, выявленным при УЗИ. Имеются сведения о другом перспективном УЗ-маркере синовита – хемокине CXCL13, – концентрация

Таблица 4. Активность заболевания и иммунологические показатели в группах больных в зависимости от наличия воспаления по данным ЭД до начала терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. Disease activity and immunological parameters in groups of patients depending on the presence of inflammation according to PD before therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Наличие воспаления (n=13)	Отсутствие воспаления (n=7)	p*
DAS28, баллы	6,6 [5,6; 6,9]	5,2 [4,3; 5,4]	0,01
SDAI, баллы	39,4 [25,5; 44,6]	24,9 [22,6; 27,5]	–
CDAI, баллы	35,0 [22,0; 38,5]	24,0 [22,5; 26,5]	–
СОЭ, мм/ч	70,0 [40,0; 95,0]	17,0 [8,0; 30,0]	0,0001
СРБ, мг/л	39,5 [10,2; 48,7]	8,6 [1,9; 10,0]	0,0001
IgM РФ, МЕ/мл	283,0 [170,0; 414,0]	150,0 [9,5; 699,0]	–
IgA РФ, ЕД/мл	69,8 [53,4; 200,4]	25,7 [15,1; 164,0]	–
АЦЦП, ЕД/мл	120,4 [71,2; 265,1]	51,9 [14,2; 264,5]	–
АМЦВ, ЕД/мл	399,6 [111,4; 1000,0]	225,9 [13,84; 1000,0]	–
ММП3, нг/мл	154,3 [72,9; 200]	42,9 [25,1; 81,4]	0,06
ИЛ1β, пг/мл	10,5 [6,2; 44,0]	18,0 [4,3; 30,5]	–
ИЛ1Ra, пг/мл	1522,5 [849,2; 3355,7]	2093,8 [339,3; 2682,3]	–
ИЛ2, пг/мл	46,1 [5,89; 253,1]	18,9 [0,01; 131,2]	–
ИЛ4, пг/мл	7,1 [6,5; 9,4]	7,5 [5,9; 9,6]	–
ИЛ5, пг/мл	15,2 [5,3; 37,7]	2,7 [0,01; 15,6]	0,05
ИЛ6, пг/мл	111,6 [95,1; 476,9]	80,2 [18,6; 104,1]	0,06
ИЛ7, пг/мл	10,6 [5,3; 110,3]	7,8 [2,6; 28,8]	–
ИЛ8, пг/мл	37,2 [34,7; 51,2]	45,4 [31,5; 54,9]	–
ИЛ9, пг/мл	136,5 [61,4; 248,9]	63,4 [37,1; 569,1]	–
ИЛ10, пг/мл	140,5 [32,0; 478,2]	64,5 [13,6; 332,1]	–
ИЛ12, пг/мл	154,4 [59,3; 278]	60,0 [29,0; 452,6]	–
ИЛ13, пг/мл	14,6 [9,9; 160,2]	6,2 [0,01; 21,1]	–
ИЛ15, пг/мл	155,9 [69,7; 317,6]	85,9 [0,01; 243,9]	–
ИЛ17, пг/мл	74,6 [67,9; 98,5]	77,8 [60,8; 105,4]	–
Eotaxin, пг/мл	632,8 [299,1; 1889,9]	492,7 [174,1; 584,3]	–
FGF basic, пг/мл	44,9 [38,8; 52,3]	37,8 [34,6; 50,5]	–
G-CSF, пг/мл	123,8 [99,6; 379,9]	106,3 [80,5; 258,5]	–
GM-CSF, пг/мл	0,01 [0,01; 79,0]	0,01 [0,01; 152,8]	–
IFNγ, пг/мл	450,9 [284,9; 1578,1]	714,6 [181,3; 892,2]	–
IP10, пг/мл	2555,2 [2135,1; 3289,9]	1990,3 [1764,3; 2850,8]	–
MCP1, пг/мл	150,4 [73,5; 714,3]	213,3 [35,0; 246,7]	–
MIP1α, пг/мл	5,5 [4,6; 8,2]	4,8 [4,0; 5,7]	–
MIP1β, пг/мл	92,6 [67,9; 130,9]	110,9 [84,9; 138,1]	–
PDGFbb, пг/мл	3817,9 [2925,9; 4220,9]	3418,5 [2451,4; 4468,2]	–

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Показатель	Наличие воспаления (n=13)	Отсутствие воспаления (n=7)	p*
RANTES, пг/мл	8509,7 [7398,6; 8998,5]	9833,9 [7210,0; 11677,6]	—
ФНО α , пг/мл	447,7 [221,5; 1936,8]	645,1 [159,5; 705,4]	—
VEGF, пг/мл	121,6 [78,2; 599,6]	102,7 [33,1; 133,9]	—

Примечание. * — различия между группами больных РА с наличием и отсутствием воспаления; АМЦВ — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

Таблица 5. Исходные клиничко-лабораторные показатели у больных в зависимости от УЗ-изменений через 24 нед терапии, Ме (25-й; 75-й перцентили)
Table 5. Baseline clinical and laboratory parameters in patients depending on ultrasonographic changes after 24 weeks of therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Наличие воспаления по данным ЭД (n=7)	Отсутствие воспаления по данным ЭД (n=13)
DAS28, баллы	6,6 [5,4; 7,2]	5,4 [4,7; 5,7]
SDAI, баллы	39,6 [23,2; 47,9]	26,3 [22,9; 31,9]
CDAI, баллы	36,5 [23,0; 47,0]	25,5 [22,0; 31,0]
СОЭ, мм/ч	62,0 [22,0; 130,0]	40,0 [17,0; 73,0]
СРБ, мг/л	37,1 [9,2; 46,0]	10,0 [8,6; 44,4]
IgM РФ, МЕ/мл	318,0 [170,0; 519,0]	201,0 [79,3; 502,0]
IgA РФ, ЕД/мл	58,3 [53,4; 147,2]	104,7 [16,9; 200,4]
АЦЦП, ЕД/мл	159,6 [17,2; 265,1]	119,3 [51,9; 264,5]
АМЦВ, ЕД/мл	225,9 [86,9; 1000,0]	580,4 [60,8; 1000,0]
ММП3, нг/мл	154,3 [56,1; 200,0]	75,9 [26,7; 123,4]
ИЛ1 β , пг/мл	18,5 [4,5; 63,3]	10,5 [4,8; 30,5]
ИЛ1 α , пг/мл	3355,7 [448,5; 14548,3]	953,2 [475,1; 2206,7]
ИЛ2, пг/мл	253,1 [0,01; 850,9]	18,9 [0,01; 75,8]
ИЛ4, пг/мл	7,0 [5,9; 9,3]	7,8 [6,5; 9,6]
ИЛ5, пг/мл	15,2 [2,7; 30,8]	5,3 [2,7; 27,0]
ИЛ6, пг/мл	286,4 [106,8; 590,7]	95,1 [31,5; 108,5]*
ИЛ7, пг/мл	10,6 [3,8; 361,5]	8,5 [5,3; 28,8]
ИЛ8, пг/мл	47,0 [36,4; 54,9]	39,2 [33,9; 46,2]
ИЛ9, пг/мл	127,0 [50,8; 385,9]	192,3 [62,2; 323,2]
ИЛ10, пг/мл	148,2 [21,2; 1877]	66,1 [19,2; 332,1]
ИЛ12, пг/мл	154,4 [35,7; 1064,4]	72,1 [46,1; 237,7]
ИЛ13, пг/мл	22,7 [6,2; 275,5]	11,6 [2,7; 21,1]
ИЛ15, пг/мл	317,6 [23,5; 845,3]	94,9 [58,5; 176,5]
ИЛ17, пг/мл	67,9 [64,0; 74,6]	77,8 [74,9; 101,6]
Eotaxin, пг/мл	857,7 [423,2; 3681,3]	340,9 [216,1; 584,3]
FGF basic, пг/мл	40,9 [35,7; 54,1]	43,9 [35,7; 48,2]
G-CSF, пг/мл	102,3 [94,1; 258,5]	130,6 [91,4; 382,5]
GM-CSF, пг/мл	0,01 [0,01; 418,7]	0,01 [0,01; 72,7]

которого коррелирует с клинической активностью РА и наличием воспаления по данным УЗИ. При статистическом анализе было установлено, что базальный уровень СХСЛ13 >100 пг/мл являлся единственным независимым предиктором остаточного воспаления суставов по данным УЗИ [23]. Необходимо отметить, что результаты ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов широкого спектра провоспалительных медиаторов (ФНО α , ИЛ1 β , VEGF и в меньшей степени ИЛ6) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [18].

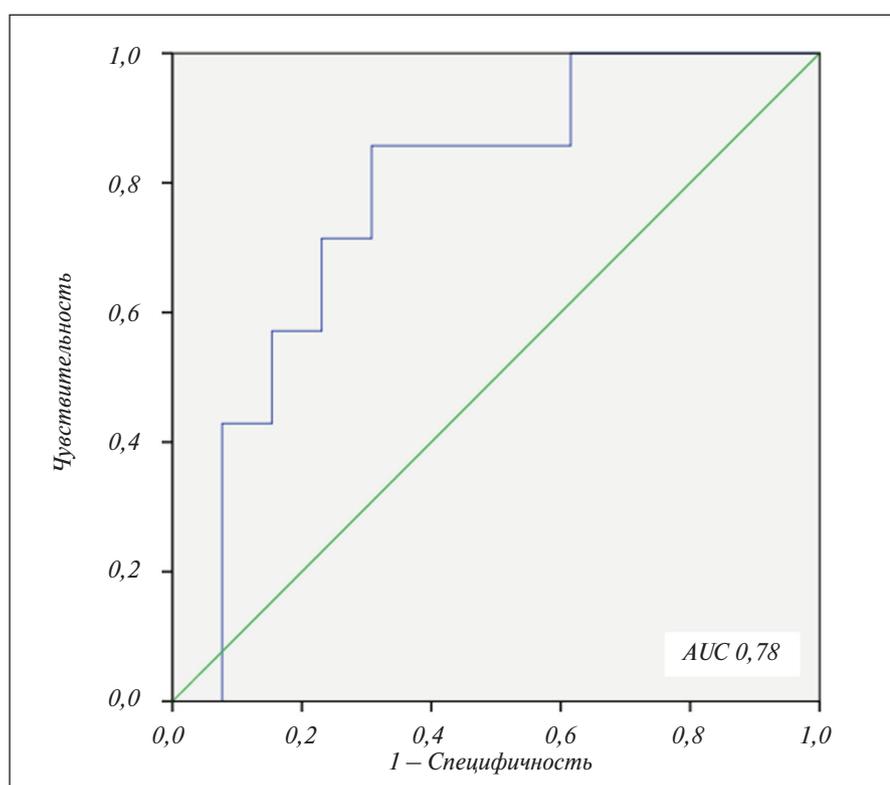
Представляют интерес сведения о важной роли ММП3 в прогнозировании сохранения активного воспаления по данным ЭД. L. Zhou и соавт. [24] отметили позитивную ассоциацию между уровнем ММП3 и воспалением суставов по данным УЗИ, а также более выраженными воспалительными изменениями в суставах у пациентов с повышенным уровнем ММП3 в сыворотке крови. Поскольку уровень ММП3 в сыворотке крови непосредственно отражает степень активности синовита, оценка данного показателя представляется крайне актуальной и перспективной. В нашей работе была определена тенденция к более высокому уровню ММП3 в группах пациентов с активным воспалением.

F.V.G. Lamers-Karnebeek и соавт. [25] оценили роль УЗИ в прогнозировании обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (иФНО α). Авторы представили результаты 9-месячного наблюдения за 248 пациентами с РА, достигшими низкой активности заболевания на фоне терапии иФНО α и прекратившими терапию ГИБП (данные исследования Potential Optimisation of Expediency of TNF-I, POET). Обострение регистрировалось у 43% больных, артрит >1 сустава по данным УЗИ на момент отмены ГИБП — у 156. Предикторами обострения заболевания являлись большая длительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП, а также наличие артрита >1 сустава по данным УЗИ (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,16–2,7).

Несколько отличные данные были получены Н. Kameda и соавт. [26], которые проанализировали 36 пациентов с РА, прекративших терапию ГИБП и находившихся в состоянии ремиссии. Исходно у больных отсутствовали бо-

Показатель	Наличие воспаления по данным ЭД (n=7)	Отсутствие воспаления по данным ЭД (n=13)
IFN γ , пг/мл	535,7 [175,2; 2939,2]	317,5 [181,3; 892,2]
IP10, пг/мл	2555,2 [1934,8; 3289,9]	2471,0 [1764,3; 2850,8]
МСР1, пг/мл	308,7 [42; 1119,3]	90,7 [48,7; 246,7]
МІР1 α , пг/мл	5,0 [4,4; 7,7]	5,1 [4,4; 8,0]
МІР1 β , пг/мл	83,7 [63,6; 99,1]	110,9 [84,9; 151]
PDGFbb, пг/мл	2925,9 [2656,1; 3308,7]	3975,8 [3418,5; 4275,6]
ФНО α , пг/мл	1566,9 [169,9; 3472]	324,6 [171,2; 705,4]
VEGF, пг/мл	116,2 [73,6; 599,6]	106,6 [61,2; 200,6]

* p<0,05 между группами.



ROC-кривая, отражающая информативность определения базального уровня ИЛ6 для прогнозирования сохранения воспалительной активности через 24 нед терапии биоаналогом РТМ

ROC curve information value for determining the basal level of IL6 for predicting the persistence of inflammatory activity after 24 weeks of therapy with the RTM biosimilar

лезненные и припухшие суставы, медианное значение ЭД составляло 0. В течение 2 лет наблюдения у 20 (55,6%) пациентов отмечалось обострение заболевания, что не коррелировало с результатами инструментальных методов обследования. У 2 больных с активным воспалением по результатам ЭД обострение регистрировалось через 55 и 105 дней после начала наблюдения. Рассмотрев широкий спектр лабораторных показателей, авторы пришли к выводу, что исходно повышенный уровень ИЛ2 и более низкое содержание рФНО α (растворимых ФНО-рецепторов I типа) являются предикторами сохранения ремиссии заболевания.

В целом анализ связи между воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ и лабораторными показателями воспалительной активности позволяет констатировать наличие ассоциации между повышенным уровнем СРБ, СОЭ, провоспалительных цитокинов, в основном ИЛ6, и активностью синовиального воспаления по данным УЗИ. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по результатам ЭД наиболее перспективным маркером является ИЛ6, другие анализируемые показатели имеют худшие параметры чувствительности и специфичности.

Заключение. Таким образом, ремиссия заболевания является более широким понятием и включает в себя не только клинические данные, но и ряд инструментальных и лабораторных параметров, которые необходимо оценивать в комплексе при решении вопроса об отмене того или иного лекарственного препарата или модификации схемы терапии. УЗИ можно рассматривать в качестве перспективного метода более объективной оценки воспалительных изменений в суставах, что может способствовать улучшению оценки активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wain DL. Sensitivity, specificity and responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis diagnosis. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*. 2014;7:hzu005. doi: 10.1093/biohorizons/hzu005
2. Sudol-Szopinska I, Jans L, Sudol-Szopinska J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrason*. 2017 Mar;17(68):5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.

3. Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):82-92. [Alekseeva OG. Ultrasound examination of joints in rheumatoid arthritis: pathogenetic

validity, possibilities of use in diagnosis, evaluation of the effectiveness of therapy and prediction of outcomes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):82-92. (In Russ.)].

4. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):132-7.

- [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Assessment of structural changes in the joints of the hands and the rate of progression of rheumatoid arthritis according to sonography. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(2):132-7. (In Russ.)].
5. Smolen JS. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с.
- [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
7. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356-61. doi: 10.1038/nature01661.
8. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R122. doi: 10.1186/ar3060. Epub 2010 Jun 24.
9. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):347-56. doi: 10.1002/art.10083.
10. Алексеева ОГ, Северинова МВ, Демидова НВ и др. Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):596-602.
- [Alekseeva OG, Severinova MV, Demidova NV, et al. Relationship of clinical manifestations and ultrasound signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):596-602. (In Russ.)].
11. Wakefield RJ, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485-7.
12. Wakefield RJ, Freeston J, Hensor E, et al. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1564-7. doi: 10.1002/art.23097.
13. Ravagnani V, Volpe A, Caramaschi P, et al. Remission and minimal disease activity in rheumatoid arthritis treated with biological therapy: a decision making sonographic score. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):714.
14. Saleem B, Brown A, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1316-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200548. Epub 2012 Jan 31.
15. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3761-73. doi: 10.1002/art.22190.
16. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217. Epub 2014 Jun 13.
17. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, et al. Evaluation of serum IL-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French national multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):905-12. doi: 10.1002/acr.22513.
18. Fazaal A, Abdelghani K, Abdeladhim M, et al. The level of interleukin-17 in serum is linked to synovial hypervascularisation in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Dec;81(6):550-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.008. Epub 2014 Jul 3.
19. Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311. Epub 2014 Jan 9.
20. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):628-40.
- [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):628-40. (In Russ.)].
21. Prevoo M, van 't Hof M, Kuper H. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107.
22. Mandl P, Naredo E, Wakefield R, et al. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):2055-62. doi: 10.3899/jrheum.110424.
23. Bugatti S, Msanzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 15;14(1):R34. doi: 10.1186/ar3742.
24. Zhou L, Wang G, Liu X, et al. Matrix metalloproteinase-3 and the 7-joint ultrasound score in the assessment of disease activity and therapeutic efficacy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Nov 15;19(1):250. doi: 10.1186/s13075-017-1449-z.
25. Lamers-Karnebeek FBG, Jansen T, van Riel P, et al. Ultrasonography as predictor for flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: nine month results from POET-US-study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):140. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5185
26. Kumada H, Hirata A, Katagiri T, et al. Prediction of disease flare by biomarkers after discontinuing biologics in patients with rheumatoid arthritis achieving stringent remission. *Sci Rep*. 2021 Mar 25;11(1):6865. doi: 10.1038/s41598-021-86335-7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.02.2022/5.04.2022/8.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме АААА-А20-120040190015-5.

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 as part of the government program, scientific topic №АААА-А20-120040190015-5.

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

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

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

Рыбакова В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

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

Поздняя отсроченная нейтропения, индуцированная анти-В-клеточной терапией ритуксимабом, у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Бекетова Т.В.^{1,2,3}, Попов И.Ю.¹, Бабак В.В.¹

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³Россия, 107023, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

В последнее десятилетие при системных васкулитах (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), в качестве индукционной и поддерживающей терапии применяют анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ). Одной из проблем лечения РТМ пациентов с АНЦА-СВ является риск поздней отсроченной нейтропении (ПОН), механизмы развития которой до настоящего времени изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить частоту и исходы ПОН у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение РТМ.

Пациенты и методы. Был проведен ретроспективный анализ регистра 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших терапию РТМ в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2009 по 2021 г. Медиана продолжительности лечения РТМ составила 49 (6–121) мес, медиана суммарной дозы РТМ – 3,5 (0,5–9,5) г. Длительность наблюдения превышала 6 мес после 1-го введения РТМ.

Результаты и обсуждение. ПОН выявлена у 16 (11,4%) больных, из них 6 страдали гранулематозом с полиангиитом Вегенера (ГПА), 4 – микроскопическим полиангиитом (МПА), 4 – эозинофильным гранулематозом с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА) и 2 – недифференцированным АНЦА-СВ. У 8 (50%) из 16 пациентов ПОН развилась в течение 2 мес после 1-го курса РТМ, у остальных 8 – в среднем через 10 (4–15,5) мес. Летальный исход отмечен в 5 (31,2%) из 16 случаев ПОН (1 – с МПА, 3 – с ГПА и 1 – с ЭГПА) в среднем через 2 (1,5–9) мес после 1-го курса РТМ, при этом у 4 пациентов ПОН осложнилась пневмонией, в том числе у 2 с септическим шоком, еще в 1 наблюдении ПОН сочеталась с развитием острого инфаркта миокарда и прогрессированием хронической почечной недостаточности. Общая летальность среди 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших терапию РТМ, составила 11,4%, при этом среди случаев с летальным исходом частота ПОН достигала 31,2%.

Заключение. Таким образом, ПОН, индуцированная РТМ, является распространенным (11%) и клинически значимым следствием В-клеточной деплеции у пациентов с АНЦА-СВ, в каждом 5-м случае осложняется серьезными инфекциями (включая сепсис у 13%) и составляет значительную долю в структуре летальных исходов (31,2%).

Пациенты, получающие лечение РТМ, требуют тщательного мониторинга абсолютного числа нейтрофилов как в первые месяцы после начала анти-В-клеточной терапии, так и в дальнейшем. При сочетанном назначении РТМ с цитостатиками (в первую очередь с циклофосфаном) у больных АНЦА-СВ необходимо учитывать риск развития ПОН, вторичного иммунодефицитного состояния, инфекционных осложнений. В период пандемии коронавирусной инфекции следует помнить, что лечение ингибиторами интерлейкина 6, применяемыми при COVID-19 тяжелого течения, также может сопровождаться нейтропенией и требует тщательного динамического контроля абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ. Необходимо информировать как пациентов, так и врачей о риске развития ПОН на фоне лечения РТМ при АНЦА-СВ и других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: нейтропения; ритуксимаб; В-клетки; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; васкулит.

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tybek@rambler.ru

Для ссылки: Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Поздняя отсроченная нейтропения, индуцированная анти-В-клеточной терапией ритуксимабом, у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Современная ревматология. 2022;16(3):37–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-37-41

Late-onset neutropenia induced by anti-B cell therapy with rituximab in patients with ANCA-associated systemic vasculitis

Beketova T.V.^{1,2,3}, Popov I.Yu.¹, Babak V.V.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow; ³Moscow Polytechnic University, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²15, Marshal Timoshenko street, Moscow 121359, Russia;

³38, Bolshaya Semenovskaya street, Moscow 107023, Russia

In the last decade, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated systemic vasculitis (SV) has been treated with the anti-B-cell drug, rituximab (RTM) both for induction and maintenance therapy. One of the problems of the treatment with RTM in patients with ANCA-SV is the risk of late-onset neutropenia (LON), mechanisms of development of which have not been studied enough yet.

Objective: to evaluate the incidence and outcomes of LON in patients with ANCA-SV treated with RTM.

Patients and methods. A retrospective analysis of the register of 140 patients with ANCA-SV who received RTM treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2009 to 2021 years. The median duration of RTM treatment was 49 (6–121) months, the median of the total RTM dose was 3.5 (0.5–9.5) grams. The duration of follow-up exceeded 6 months after the first administration of RTM.

Results and discussion. LON was detected in 16 (11.4%) patients, of which 6 suffered from Wegener's granulomatosis with polyangiitis (GPA), 4 – microscopic polyangiitis (MPA), 4 – Churg–Strauss eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and 2 – undifferentiated ANCA-SV. In 8 (50%) out of 16 patients, LON developed within 2 months after the 1st course of RTM, in the remaining 8 patients, on average, after 10 (4–15.5) months. A lethal outcome was documented in 5 (31.2%) of 16 cases of LON (1 with MPA, 3 with GPA, and 1 with EGPA) on average 2 (1.5–9) months after the 1st course of RTM, at the same time, in 4 patients LON was complicated by pneumonia, including 2 with septic shock, in another 1 case LON was combined with the development of acute myocardial infarction and progression of chronic renal failure. Overall mortality among 140 patients with ANCA-SV treated with RTM was 11.4%, while in cases with a fatal outcome, the frequency of LON reached 31.2%. **Conclusion.** Thus, LON induced by RTM is a common (11%) and clinically significant consequence of B-cell depletion in patients with ANCA-SV, in every 5th case it is complicated by serious infections (including sepsis in 13%) and accounts for a significant proportion in the structure of lethal outcomes (31.2%).

Patients treated with RTM require careful monitoring of absolute neutrophil count both during the first months after initiation of anti-B-cell therapy and thereafter. In the combined administration of RTM with cytotoxic drugs (primarily cyclophosphamide) in patients with ANCA-SV, it is necessary to consider the risk of LON developing, secondary immunodeficiency, and infectious complications. During the coronavirus pandemic, one should remember that treatment with interleukin 6 inhibitors used in severe COVID-19 can also be accompanied by neutropenia and requires careful dynamic monitoring of the absolute number of neutrophils in patients with ANCA-SV treated with RTM. It is necessary to inform both patients and physicians of the risk of LON development during the treatment of RTM in ANCA-SV and other rheumatic diseases.

Key words: neutropenia; rituximab; B cells; antineutrophil cytoplasmic antibodies; vasculitis.

Contact: Tatyana Valentinovna Beketova; tvbek@rambler.ru

For reference: Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Late-onset neutropenia induced by anti-B cell therapy with rituximab in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):37–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-37-41

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), – группа тяжелых полиорганных заболеваний, требующих агрессивной длительной иммуносупрессивной терапии. В последнее десятилетие прогресс в лечении АНЦА-СВ связан прежде всего с внедрением анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) [1], представляющим собой химерное моноклональное антитело, специфичное к антигену CD20, экспрессируемому на В-клетках, и вызывающее быстрое устойчивое истощение В-лимфоцитов, как правило, длительностью от 6 до 12 мес [2, 3]. Одной из проблем применения РТМ у пациентов с АНЦА-СВ является риск развития поздней отсроченной нейтропении (ПОН) [1, 4].

ПОН определяют как снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, развившееся через 4 нед после последней инфузии РТМ. По данным зарубежной литературы, ПОН, индуцированная РТМ, характерна для пациентов с лимфомами (CD20+ В-клеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома), ее частота составляет 8–27% [4]. У пациентов с ревматоидным артритом (РА), при котором, как и при АНЦА-СВ, РТМ является зарегистрированным показанием, частота ПОН на фоне лечения РТМ колеблется от 1,3 до 3% [5, 6], чем может объясняться недостаточное внимание практикующих ревматологов к этой проблеме. Так, в российском крупном когортном исследовании [3], включавшем 511 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, которые получали терапию РТМ, ПОН развилась у 3% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и не наблюдалась у больных системной склеродермией, синдромом Шёгрена,

IgG4-связанным заболеванием, криоглобулинемией. Между тем по результатам ретроспективного анализа шведской когорты 209 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, получавших лечение РТМ [5], ПОН наблюдалась в 20% случаев СКВ и 23% случаев АНЦА-СВ. У пациентов с лимфомами ПОН, индуцированная РТМ, редко сопровождается присоединением инфекций и не входит в круг перво-степенных клинически значимых проблем [4], в то же время при ревматических заболеваниях, включая АНЦА-СВ и СКВ, тяжелое течение ПОН может в большом числе случаев (55%) осложняться сепсисом [5].

Цель исследования – изучить частоту и исходы ПОН у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение РТМ.

Пациенты и методы. Был проведен ретроспективный анализ регистра 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ в качестве индукционной или поддерживающей терапии с 2009 по 2021 г в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и/или региональных ревматологических центрах. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Решение о назначении РТМ рассматривалось комиссией НИИР им. В.А. Насоновой по назначению терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Длительность наблюдения превышала 6 мес после 1-го введения РТМ. У всех пациентов, исключая 12 случаев эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА), в различные периоды болезни была выявлена гиперпродукция АНЦА методом непрямого иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа. Медиана возраста пациентов составила 52 (20–81) года; 57% – женщины.

У 63 больных был диагностирован гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), соответствовавший классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) 1990 г. [7]. У 45 пациентов заболевание было классифицировано как микроскопический полиангиит (МПА) в соответствии с определением Соголасительной конференции 2012 г. в Чэпел Хилл (Chapel Hill, США) [8]. У 24 пациентов диагностирован ЭГПА, удовлетворявший классификационным критериям ACR 1990 г. [9], у 12 из них выявлена гиперпродукция АНЦА. У 8 пациентов не представлялось возможным уточнить нозологическую принадлежность АНЦА-СВ. Медиана продолжительности лечения РТМ достигала 49 (6–121) мес, медиана суммарной дозы РТМ – 3,5 (0,5–9,5) г. Доза РТМ в течение 1-го курса в большинстве случаев составляла суммарно 2 г, повторные курсы, как правило, проводили с использованием редуцированной дозы 500 мг.

Результаты. Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечалось у 16 (11,4%) из 140 пациентов, в том числе у 6 с ГПА, 4 с МПА, 4 с ЭГПА и 2 с недифференцированным АНЦА-СВ. Частота ПОН при ГПА, МПА, ЭГПА и недифференцированном АНЦА-СВ составила 9,5; 8,9; 16,6 и 25% соответственно. У 8 (50%) из 16 пациентов ПОН развивалась быстро (в течение 2 мес после 1-го курса РТМ), в остальных 8 случаях – в среднем через 10 (4–15,5) мес. В 4 случаях РТМ был назначен менее чем через 1 мес после внутривенного (в/в) введения циклофосфана (ЦФ).

Три эпизода (18,7%) ПОН 1-й степени были обнаружены случайно у бессимптомных пациентов в ходе планового мониторинга общего анализа крови. В 7 (43,7%) случаях ПОН сопровождалась лихорадкой, всем пациентам назначали антибиотики в/в и противогрибковые препараты, 5 больным также вводили колониестимулирующие факторы (филграстим или молграмостин, в большинстве случаев однократно). В случаях ПОН без лихорадки колониестимулирующие факторы не применяли, абсолютное количество нейтрофилов восстанавливалось в течение 3–30 дней. В 3 наблюдениях фебрильной ПОН были диагностированы серьезные инфекции: деструктивная пневмония с септическим шоком у пациентки с ГПА через 1,5 мес после 1-го курса РТМ; пневмония с септическим шоком у пациентки с ГПА через 2 мес после 1-го курса РТМ; пневмония у пациентки с МПА через 6 мес после 1-го курса РТМ.

В дальнейшем у 6 пациентов с эпизодом нейтропении была продолжена терапия редуцированными дозами РТМ (200–500 мг) с хорошим клиническим эффектом, при этом у 5 из них отсутствовали нежелательные реакции. Еще у 1 пациентки с ЭГПА фебрильная ПОН наблюдалась дважды: через 11 мес после 4-го курса РТМ и через 4 мес после 7-го курса (осложнившись маточным кровотечением), при этом абсолютное число нейтрофилов составляло $0,21 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно. Каждый раз лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (филграстим) способствовало нормализации абсолютного числа нейтрофилов. В настоящее время поддерживающая терапия успешно проводится антагонистом интерлейкина (ИЛ) 5 меполизумабом.

Летальный исход наблюдался в 5 из 16 (31,2%) случаев ПОН (1 – с МПА, 3 – ГПА и 1 – ЭГПА) в среднем через 2 (1,5–9) мес после 1-го курса РТМ, у 4 из этих пациентов ПОН осложнилась пневмонией (у 2 с септическим шоком). Еще у 1 коморбидного пациента с ГПА развитие ПОН

через 2 мес после 1-го курса РТМ сочеталось с острым инфарктом миокарда и прогрессированием хронической почечной недостаточности. В 4 фатальных случаях схема лечения включала назначение РТМ менее чем через 1 мес после в/в введения ЦФ.

Общая летальность в группе 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших анти-В-клеточную терапию РТМ, составила 11,4%, при этом в 5 (31,2%) из 16 летальных исходов развилась ПОН. Большинство летальных исходов ПОН (3 случая) мы наблюдали в 2013–2014 гг., что связываем с использованием в этот период агрессивных схем индукционной терапии (более высокие дозы глюкокортикоидов, в ряде случаев назначение ЦФ суммарно более 2 г непосредственно перед введением РТМ). Кроме того, в первые годы внедрения РТМ недостаточное информирование пациентов о риске ПОН приводило к позднему обращению к врачу, запоздалому выполнению общего анализа крови и несвоевременной диагностике ПОН. Следует отметить, что на начальном этапе применяли оригинальный препарат Мабтера, в то время как после 2014 г. – преимущественно его отечественный биоаналог Ацеллбия.

К недостаткам проведенного исследования следует отнести отсутствие информации об абсолютном числе нейтрофилов у 4 пациентов, причиной смерти которых стал COVID-19, тем более что лечение ингибиторами ИЛ6, применяемое при COVID-19 тяжелого течения, также может вызывать нейтропению.

Обсуждение. Таким образом, в настоящей работе, частота ПОН, индуцированной РТМ, у пациентов с АНЦА-СВ составила 11%, что значительно превышает данные литературы о частоте ПОН при РА (1,3–3%) [5, 6] и сопоставимо с показателями при лимфомах (8–27%) [5]. Следует также отметить более низкую частоту ПОН у наших пациентов по сравнению со шведской когортой [5]: 11 и 23% соответственно. Данные о распространенности ПОН, вероятно, несколько недооценены, поскольку пациенты с коротким периодом бессимптомной нейтропении могут быть не учтены. Так, в 20% случаев ПОН нами была выявлена случайно в ходе планового мониторинга.

Относительно невысокую частоту ПОН в настоящем исследовании можно связать с применением для повторных курсов редуцированных доз РТМ (500 мг). Высокие кумулятивные дозы РТМ и предыдущая иммуносупрессия рассматриваются как предрасполагающие факторы развития ПОН [5, 10]. Так, по данным американского крупного когортного исследования, включавшего 739 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, получавших лечение РТМ, при сравнении с больными, которым не назначали ЦФ, при сочетанной индукционной терапии ЦФ и РТМ возрастал риск развития ПОН (относительный риск 1,99; 95% доверительный интервал 1,01–3,92) [10]. При комбинированной терапии РТМ и азатиоприном следует учитывать, что дефицит фермента тиопурин-S-метилтрансферазы, обусловленный мутантными аллелями его гена, существенно повышает риск нейтропении при использовании стандартных доз азатиоприна. Так, по данным А.С. Hessels и соавт. [11], обследовавших 207 пациентов с АНЦА-СВ и дефицитом/полиморфизмом гена тиопурин-S-метилтрансферазы, получавших после ЦФ поддерживающую терапию азатиоприном, частота нейтропении составила 31%, что, по мнению авторов, в первую очередь определялось сочетанным воздействием азатиоприна

и ЦФ на гемопоэз. Таким образом, у генетически предрасположенных пациентов сочетание азатиоприна и РТМ теоретически также может влиять на безопасность терапии. Одновременное применение РТМ и метотрексата не повышало частоты ПОН при ревматических заболеваниях, в отличие от лимфом [5].

Согласно собственным данным, у всех пациентов с летальным исходом ПОН индукционная схема лечения включала сочетание ЦФ и РТМ, кроме того, более чем в половине случаев (в 4 из 7) быстрого (в течение 2 мес после применения РТМ) развития ПОН РТМ был назначен вскоре после ЦФ. В опубликованных в 2016 г. Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АНЦА-СВ подчеркнуто, что рутинного сочетания ЦФ и РТМ следует избегать, вместе с тем при тяжелом, жизнеугрожающем течении заболевания для ускорения клинического эффекта возможно сочетанное применение РТМ и ЦФ в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев [1]. В опубликованных недавно ACR и Фондом васкулитов рекомендациях по лечению АНЦА-СВ обсуждается, что при рефрактерном к ЦФ или РТМ жизнеугрожающем или с поражением жизненно важных органов АНЦА-СВ следует переключаться на другое лечение, а не комбинировать ЦФ и РТМ [12].

Поскольку арсенал препаратов для эффективного контроля АНЦА-СВ ограничен, актуальным является вопрос о возможности продолжения терапии РТМ после перенесенной ПОН, что нередко применяют у пациентов с лимфомами. Как показывает наш опыт, у больных АНЦА-СВ после перенесенной ПОН возможно безопасное продолжение лечения РТМ с использованием редуцированных доз препарата в условиях регулярного мониторинга состояния пациента и абсолютного числа нейтрофилов в общем анализе крови. При этом рецидив ПОН отмечен в 1 из 6 случаев (пациенту потребовалось введение филграстима). По данным американского исследования, частота ПОН составила 9,6% (3,2 случая на 100 человеко-лет), частота рецидива у пациентов, перенесших ПОН, – 22% (8,3 случая на 100 человеко-лет) [10].

Несомненно, при назначении РТМ после перенесенной ПОН следует принимать во внимание риск развития тяжелых инфекций, включая сепсис [5]. Так, по нашим данным, септический шок развился в 2 из 4 фатальных случаев ПОН. Тяжелые инфекционные осложнения связывают с параллельным развитием вторичного иммунодефицитного состояния, при этом гипогаммаглобулинемия может быть обусловлена введением как РТМ, так и ЦФ и зависит от кумулятивной дозы препаратов. В период пандемии коронавирусной инфекции следует принимать во внимание, что лечение ингибиторами ИЛ6, применяемое при тяжелом течении COVID-19, также может сопровождаться нейтропенией. Так, по данным M. Roumier и соавт. [13], у пациентов с COVID-19, получавших тозилумаб, частота нейтропении достигала 35%.

Механизм и факторы риска развития ПОН, индуцированной РТМ, изучены недостаточно. Предполагается, что прямой токсический эффект РТМ маловероятен, поскольку гранулоциты и стволовые клетки-предшественники кроветворения не экспрессируют CD20-антиген. Возможные механизмы включают особенности истощения В-клеток, задержку созревания промиелоцитов, продукцию фактора ак-

тивации В-лимфоцитов (BAFF), АНЦА. Возможно также, что образование аутоантител, связывающихся с поверхностью нейтрофилов или их гематopoэтических предшественников, может приводить к нейтропении [14]. Так, E. Voog и соавт. [15] выявили АНЦА в сыворотке крови у 2 из 8 пациентов с ПОН. Однако в других исследованиях АНЦА не были обнаружены [5, 16–20].

У пациентов с ПОН описаны более длительное и глубокое истощение В-лимфоцитов и более низкие уровни IgM в сыворотке крови, чем в контрольной группе [5], что рассматривается в качестве факторов риска рецидива ПОН. По нашим данным, у пациентов с АНЦА-СВ, перенесших ПОН, также наблюдался продолжительный (более 1 года) период полной деплеции CD19+ В-клеток в циркуляции.

Лечение РТМ может нарушать баланс между грануло- и лимфопоэзом в костном мозге [5, 17, 19]. В исследовании V. Terrie и соавт. [17] продемонстрировано, что ПОН может развиваться в результате конкуренции гематopoэтических клонов. Отмечено, что РТМ способен индуцировать пролиферацию больших гранулярных лимфоцитов с секрецией большого количества Fas и Fas-лиганда и это приводит к апоптозу зрелых нейтрофилов [18]. Развитие ПОН в ранний период репопуляции В-клеток также связывают с активностью хемокина фактора стромальных клеток 1 (SDF1), усиливающего В-клеточную пролиферацию и замедляющего выход из костного мозга нейтрофилов [19].

При исследовании костного мозга у пациентов с ПОН, индуцированной РТМ, наблюдается остановка созревания гранулоцитов на промиелоцитарной стадии [20, 21], что характерно для тяжелой наследственной нейтропении аутосомно-доминантного и рецессивного типа наследования [22], связанного с мутациями в генах *HAX1* или *ELA2* [23]. Это позволяет обсуждать сходство ПОН, индуцированной РТМ, и тяжелой наследственной нейтропении с ключевыми механизмами задержки созревания гематopoэтических клонов. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования механизмов, лежащих в основе избирательного подавления миелопоэза у ревматологических пациентов с ПОН.

Заключение. Таким образом, ПОН, индуцированная РТМ, является распространенным (11–23%) и клинически значимым следствием В-клеточной деплеции у пациентов с АНЦА-СВ, нередко осложняется серьезными инфекциями (включая сепсис у 13–55%) и может составлять значительную долю в структуре летальных исходов (31%). Пациенты, получающие лечение РТМ, требуют тщательного мониторинга абсолютного числа нейтрофилов как в первые месяцы после начала анти-В-клеточной терапии, так и в дальнейшем. При сочетанном назначении РТМ с цитостатиками (в первую очередь с ЦФ) у больных АНЦА-СВ необходимо учитывать риск возникновения ПОН, вторичного иммунодефицитного состояния, инфекционных осложнений. В период пандемии коронавирусной инфекции следует принимать во внимание риск развития нейтропении при лечении ингибиторами ИЛ6 тяжелого течения COVID-19, что требует тщательного динамического контроля абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ. Необходимо информирование как пациентов, так и врачей о риске развития ПОН на фоне лечения РТМ при АНЦА-СВ и других ревматических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
2. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? *Int J Infect Dis.* 2011 Jan;15(1):e2-16. doi: 10.1016/j.ijid.2010.03.025. Epub 2010 Nov 11.
3. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(Прил. 1):3-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Anan'eva LP, et al. Prospects of anti-B-cell therapy in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(Suppl. 1):3-40. (In Russ.)].
4. Grant C, Wilson WH, Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *Curr Opin Hematol.* 2011 Jan;18(1):49-54. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283414edf.
5. Tesfa D, Ajeganova S, Häglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic disease: association with B-lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011 Aug;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427.
6. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the Auto-Immunity and Rituximab registry. *RMD Open.* 2015 Jun 30;1(1):e000034. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000034. eCollection 2015.
7. Leavitt RY, Fauci A, Block D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1101-7. doi: 10.1002/art.1780330807.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806.
10. Zonozi R, Liberte K, Rosenthal J, et al. Late-Onset Neutropenia in patients undergoing rituximab-induced continuous B-cell depletion for autoimmune disease: data from a 738-patient cohort and approach to management. *Rheumatology.* 2019;58 (Suppl. 2):364. doi: 10.1093/rheumatology/kez063.088
11. Hessel AC, Rutgers A, Sanders JSF, Stegeman CA. Thiopurine methyltransferase genotype and activity cannot predict outcomes of azathioprine maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018 Apr 9;13(4):e0195524. doi: 10.1371/journal.pone.0195524. eCollection 2018.
12. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
13. Roumier M, Paule R, Vallee A, et al. Tocilizumab for Severe Worsening COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score Analysis. *J Clin Immunol.* 2021 Feb;41(2):303-14. doi: 10.1007/s10875-020-00911-6. Epub 2020 Nov 14.
14. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, et al. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(6):913-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04385.x.
15. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2691-4; discussion 2691-4. doi: 10.1056/NEJM200306263482620.
16. Papadaki T, Stamatopoulos K, Stavroyianni N, et al. Evidence for T-large granular lymphocyte-mediated neutropenia in rituximab-treated lymphoma patients: report of two cases. *Leuk Res.* 2002 Jun;26(6):597-600. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00183-7.
17. Terrier B, Ittah M, Tourneur L, et al. Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. *Haematologica.* 2007 Feb;92(2):e20-3. doi: 10.3324/haematol.11031.
18. Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, et al. High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2004 Mar;89(3):361-3.
19. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor and granulocyte homeostasis. *Blood.* 2005 Aug 1;106(3):795-802. doi: 10.1182/blood-2004-08-3198. Epub 2005 Feb 17.
20. Fukuno K, Tsurumi H, Ando N, et al. Late-onset neutropenia in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 2006 Oct;84(3):242-7. doi: 10.1532/IJH97.05105.
21. Tesfa D, Gelius T, Sander B, et al. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy; evidence for maturation arrest at (pro-) myelocyte stage of granulopoiesis. *Med Oncol.* 2008;25(4):374-9. doi: 10.1007/s12032-008-9049-z. Epub 2008 Feb 16.
22. Carlsson G, Andersson M, Putsep K, et al. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part one: celebrating 50 years of clinical and basic research on severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr.* 2006 Dec;95(12):1526-32. doi: 10.1080/08035250601087607.
23. Carlsson G, Melin M, Dahl M, et al. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part two: understanding the underlying genetic defects in severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr.* 2007 Jun;96(6):813-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00274.x.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2022/30.04.2022/4.05.2022

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.

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

Попов И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6373-332X>

Бабак В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита коленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови

Четина Е.В.¹, Глемба К.Е.¹, Маркова Г.А.¹, Нарышкин Е.А.¹, Таскина Е.А.¹,
Макаров М.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Около 10–40% пациентов с остеоартритом (ОА) не удовлетворены исходом тотального эндопротезирования (ТЭ) крупных суставов. При этом наиболее частым осложнением, ассоциирующимся с неэффективностью ТЭ, является послеоперационная боль (ПБ).

Цель исследования — выделить гены, экспрессия которых в периферической крови до ТЭ связана с увеличением риска развития ПБ.

Пациенты и методы. Перед ТЭ исследована кровь 50 пациентов с поздней стадией ОА коленных суставов (КС), группу контроля составили 26 здоровых лиц. Уровень боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), краткому опроснику VPI и индексу WOMAS, наличие невропатической боли — по опросникам DN4 и PainDETECT. Развитие ПБ определяли через 3 и 6 мес после ТЭ. Проводили количественную оценку уровней белка матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП) 1 методом ELISA. Суммарную РНК, выделенную из крови, использовали для определения экспрессии генов каспазы 3, ММП9, ТИМП1, катепсинов К и S, фактора некроза опухолей (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1 β и циклооксигеназы 2 с помощью количественной обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. ПБ по ВАШ ≥ 30 мм отмечена у 17 больных. Перед ТЭ у этих пациентов была значимо повышена экспрессия генов катепсинов К и S, каспазы 3, ТИМП1, ИЛ1 β и ФНО α по сравнению с остальными больными ОА. ROC-анализ выявил статистически значимую связь между экспрессией этих генов и вероятностью развития боли после ТЭ.

Заключение. Высокая экспрессия генов, связанных с деградацией внеклеточного матрикса (катепсины S и K, ТИМП1), воспалением (ИЛ1 β , ФНО α) и апоптозом (каспаза 3), может служить важным биомаркером развития ПБ у пациентов с ОА КС. Для подтверждения ценности предоперационного исследования экспрессии генов для прогноза возникновения ПБ необходимы дальнейшие исследования с участием больших когорт пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; прогнозирование послеоперационной боли; экспрессия генов; периферическая кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА и др. Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита коленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови. Современная ревматология. 2022;16(3):42–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-42-49

Prediction of the development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood

Chetina E.V.¹, Glemba K.E.¹, Markova G.A.¹, Naryshkin E.A.¹, Taskina E.A.¹,
Makarov M.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

About 10–40% of patients with osteoarthritis (OA) are not satisfied with the results of total arthroplasty (TA) of large joints. At the same time, the most common complication associated with the ineffectiveness of TA is postoperative pain (PP).

Objective: to identify genes whose expression in the peripheral blood before TA is associated with an increased risk of PP developing.

Patients and methods. Before TA, the blood of 50 patients with late-stage knee OA was examined; the control group consisted of 26 healthy individuals. The level of pain was assessed using the visual analog scale (VAS), the BPI short questionnaire, and the WOMAC index; the presence of neuropathic pain was assessed using the DN4 and PainDETECT questionnaires. The development of PP was determined 3 and 6 months after TA. The levels of matrix metalloproteinase protein (MMP) 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) 1 were quantified by ELISA. Total RNA isolated from blood was used to determine the expression of caspase 3, MMP9, TIMP1, cathepsins K and S, tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL) 1 β , and cyclooxygenase 2 genes using a quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Results and discussion. PP according to VAS ≥ 30 mm was noted in 17 patients. Before TA, these patients had significantly increased expression of cathepsins K and S, caspase 3, TIMP1, IL1 β , and TNF α genes compared to other patients with OA. ROC analysis revealed a statistically significant relationship between the expression of these genes and the likelihood of developing pain after TA.

Conclusion. High expression of genes associated with degradation of the extracellular matrix (cathepsins S and K, TIMP1), inflammation (IL1 β , TNF α), and apoptosis (caspase 3) can serve as an important biomarker for the development of PP in patients with knee OA. To confirm the value of preoperative gene expression testing in predicting the onset of PP, further studies involving large cohorts of patients are needed.

Key words: knee osteoarthritis; prediction of postoperative pain; gene expression; peripheral blood.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, et al. Prediction of the development of postoperative pain in patients with late stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):42–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-42-49

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы. По оценкам Глобального исследования бремени болезней, в 2019 г. более 500 млн человек страдали ОА [1]. Эффективное и безопасное лечение этого заболевания является одной из приоритетных задач медицинской науки.

Современная концепция терапии ОА предполагает комплексный подход с использованием комбинации нефармакологических и фармакологических методов (с обязательным учетом коморбидности). Такой подход позволяет улучшить состояние пациента за счет уменьшения или полного избавления от боли, повышения функциональной и профессиональной активности, оптимизации психологического состояния и качества жизни в целом.

Однако у части больных, несмотря на консервативное лечение, отмечается прогрессирование заболевания, которое приводит к необходимости тотального эндопротезирования (ТЭ) суставов. Первичная артропластика является широко применяемым и эффективным методом хирургического лечения ОА крупных суставов. В Российской Федерации, согласно отчетам ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, за 5 лет (с 2014 по 2018 г.) количество выполняемых первичных ТЭ коленных суставов (КС) увеличилось с 36 843 до 47 945, что отражает общемировую тенденцию [2, 3]. Так, в 2017 г. в США было проведено 911 тыс. эндопротезирований этого сустава, в Германии — 191 тыс., а в Великобритании — 125 тыс. [3].

Вместе с тем не во всех случаях наблюдается высокий уровень удовлетворенности результатами ТЭ — около 10–40% пациентов отмечают неэффективность данного вида лечения. Одной из основных причин этого является развитие послеоперационной боли (ПБ) [4], основные предикторы которой до сих пор не выяснены. На возникновение боли и ее выраженность могут влиять ожидания пациента от операции, его возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, психологические особенности, состояние ментального здоровья и др. В последние годы появляется все больше доказательств того, что повышенная тревожность, депрессия, нарушение сна, катастрофизация боли, субъективно воспринимаемая неспра-

ведливость напрямую связаны с хронизацией боли после ТЭ КС. В недавно опубликованном систематическом обзоре, включавшем 181 клиническое исследование, продемонстрировано, что депрессия и тревога — основные причины развития долгосрочной боли и функциональных нарушений после ТЭ [5]. Кроме того, сама ПБ гетерогенна (ноцицептивная, невропатическая и невропластическая/дисфункциональная) и часто имеет смешанный характер, что требует консультации смежных специалистов и применения препаратов центрального действия из группы антиконвульсантов или антидепрессантов.

Выделение предикторов развития ПБ является актуальной задачей травматологии и ортопедии. Выяснение причин ее возникновения позволит улучшить исходы хирургического вмешательства. В настоящее время идет поиск биохимических и генетических биомаркеров, которые помогут прогнозировать развитие ПБ. В частности, было показано, что с интенсивностью боли при ОА взаимосвязаны многие цитокины, хемокины, металлопротеиназы (ММП), молекулы адгезии, факторы роста и др.: интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ1 β , фактор некроза опухолей (ФНО) α , С-Х-С-хемокиновый лиганд (CXCL) 10, интерферон (IFN) γ , ММП3, ММП13, С-С-хемокиновый лиганд (MCP) 1, группа высокомолекулярных белков (HMGB) 1, С-С-хемокиновый лиганд 22 (MDC), кодируемая ALG1 хитобиосилдифосфодолихол-бета-маннозил-трансфераза (MT) 1, фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), ТИМП1, С-терминальный сшитый телопептид коллагена II типа (СТХ) II, олигомерный матриксный белок хряща (COMP), лектиновый домен С-типа, содержащий 11А (SCGF) β , сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий ростовой фактор (TGF) β 2, сосудистый белок клеточной адгезии (сVCAM), молекула клеточной адгезии (сICAM), белок, расщепляющий СРБ при помощи ММП (CRPM), и нейротропный фактор мозга (BDNF) [6]. А. Pearle и соавт. [7] обнаружили при ОА связь между уровнем СРБ в сыворотке крови и концентрацией ИЛ6 в синовиальной жидкости, а также интенсивностью боли. Имеются сведения, что высокие концентрации ФНО α , ММП13 и ИЛ6 в синовиальной жидкости являются предикторами развития послеоперационной боли через 2 года после перенесенной артропластики [8]. В ряде исследований подтверждено наличие связи между BDNF,

ТИМП и CRPM и невропластическим, а также невропатическим компонентами боли [9]. Отмечено, что ММП9 и внутриклеточные каспазы способствуют индукции невропатической боли [10, 11], а экспрессия генов ММП2 и катепсина S — ее поддержанию за счет расщепления трансмембранного хемокина на поверхности нейронов [12]. Другими авторами показано, что изменение экспрессии ТИМП в астроцитах связано с развитием хронического невровоспаления и гипералгезии [13]. Эти данные позволяют предположить, что определение экспрессии некоторых из приведенных генов может использоваться в качестве предиктора развития потенциальных послеоперационных осложнений еще до выполнения ТЭ. Следует подчеркнуть, что все перечисленные выше белки и кодирующие их гены экспрессируются в нервной ткани, хряще и клетках периферической крови, тогда как экспрессия катепсина K демонстрирует значимую связь между хондроцитами и клетками крови и рассматривается как облигатный маркер обновления внеклеточного матрикса [14].

Цель исследования — определение генов, экспрессия которых в крови больных ОА связана с развитием боли после ТЭ КС.

Пациенты и методы. В проспективное исследование было включено 50 пациентов с ОА КС, удовлетворявших критериям ACR (American College of Rheumatology) [15–29], которым в 2018–2019 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» было проведено ТЭ. Средний возраст пациентов составил $67,6 \pm 7,5$ (54–82) года. До ТЭ все больные имели выраженную боль и нарушение функции КС (по мнению врача и пациента), рентгенологические изменения, соответствовавшие III–IV стадии ОА (по Kellgren–Lawrence), во всех случаях отсутствовал эффект консервативной терапии на протяжении не менее 6 мес.

Критериями не включения были любые ранее перенесенные операции на КС; наличие системных воспалительных ревматических заболеваний, онкологической, инфекционной, значимой эндокринной или другой висцеральной патологии, способной вызвать поражение скелетно-мышечной системы; асептический некроз бедренной или большеберцовой кости; прием препаратов, содержащих эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды, бисфосфонаты и альфа-кальцидол.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы: средний возраст — $65,8 \pm 7,3$ (42–74) года, не имевших значимой сопутствующей патологии и ОА КС.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». От всех участников исследования получено информированное согласие.

Перед хирургическим вмешательством определяли уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), использовали также краткий опросник боли (Brief Pain Inventory, BPI) [16] и индекс WOMAC [17]. Для выявления невропатической боли применяли опросники PainDETECT и DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [18], депрессии и тревожности — госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [19].

Развитие ПБ (≥ 30 мм по ВАШ) оценивали через 3 и 6 мес после проведения ТЭ и выписки больного из стационара по результатам телефонного опроса.

Количественная оценка уровней белков ММП9 и ТИМП1. Периферическую кровь (10 мл) собирали с 07:00 до 09:00 в пробирки Vacutainer, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (BDH, Великобритания). Для фракционирования цельной крови использовали градиент плотности фиколла. Мононуклеарные клетки периферической крови, расположенные в интерфазе, собирали и дважды промывали фосфатно-солевым буфером. Полученные клетки крови замораживали и хранили при -80 °C до экстракции белка. Концентрации ММП9 (BMS2016-2) и ТИМП1 (BMS2018) определяли в изолированных РВМС (peripheral blood mononuclear cells) с применением коммерчески доступных наборов (Bender MedSystems GmbH, Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты выражали на микрограмм ДНК, измеренной в лизатах РВМС.

Выделение общей РНК и реакция обратной транскрипции (ОТ). Для определения экспрессии генов общую РНК выделяли из 100 мкл цельной крови сразу после ее получения с применением реагента Extract RNA («Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Общая РНК имела $A260/290 > 1,9$. RT-реакцию проводили с использованием набора MMLV RT, содержащего обратную транскриптазу MMLV, случайные гексануклеотидные праймеры и общую РНК, согласно рекомендациям производителя («Евроген», Россия).

Количественная ПЦР в реальном времени. Использовали готовые праймеры и зонды для анализа TaqMan (Applied Biosystems, США) генов человека: *катепсин S* (Hs00175407_m1), *катепсин K* (Hs00166165_m1), *каспаза 3* (Hs00263337_m1), *ФНО α* (Hs00174128_m1), *ИЛ1 β* (Hs00174097_m1), *ЦОГ2* (Hs00153133_m1), *ММП9* (Hs00234579_m1), *ТИМП1* (Hs00171558_m1). В качестве эндогенного контроля применяли β -актин. Количественную оценку экспрессии генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Quant Studio 5, Applied Biosystems, США). 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в 15 мкл общей реакционной смеси, содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), смысловой и антисмысловой праймеры 900 нМ, зонд 50 нМ и матричную кДНК. После одной стадии при 50 °C в течение 2 мин и начальной активации при 95 °C в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °C для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °C). Относительную экспрессию мРНК определяли методом $\Delta\Delta$ СТ, который подробно описан в инструкциях производителя (Applied Biosystems, США). Значение Δ СТ рассчитывали путем вычитания значения СТ для гена домашнего хозяйства β -актина из значения СТ для каждого образца. Затем вычисляли $\Delta\Delta$ СТ путем вычитания значения Δ СТ для контроля (каждого здорового пациента) из значения Δ СТ для каждого пациента с ОА. Каждую ПЦР проводили в двух повторностях. Три контроля были неизменно отрицательными для каждой реакции.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 for Windows и SPSS версии 22 (IBM, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для статистического анализа нормально распределенных данных использовались ранговые корреляции Пирсона и непарный t-критерий Стьюдента для сравнения между контрольными субъектами и подгруппами пациентов с ОА. Анализ ROC-кривых представлен в виде

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ОА до проведения ТЭ КС
Table 1. Comparative characteristics of patients with OA before knee TA

Показатель	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=33)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [64; 75]	68 [61; 72]	0,70
Стадия ОА, n (%):			
III	12 (71)	23 (70)	0,94
IV	5 (29)	10 (30)	0,94
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,4 [27,1; 34,5]	29,1 [27,3; 32,1]	0,31
Масса тела, n (%):			
нормальная	1 (6)	2 (6)	100
избыточная	5 (29)	17 (51,5)	0,14
ожирение 1-й степени	10 (59)	11 (33,5)	0,08
ожирение 2-й степени	1 (6)	3 (9)	0,71
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5,5; 12]	10 [5; 14]	0,90
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [5,5; 19]	12 [10; 25]	0,27
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [60; 70]	70 [60; 70]	0,89
DN4, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 3]	2 [1; 2]	0,24
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 9]	4 [2; 9]	0,28
HADS тревожность, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [4,5; 9,5]	5,5 [3,5; 7,5]	0,07
HADS депрессия, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [6; 10,5]	7 [6; 9]	0,25
VPI (тяжесть боли), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [3,9; 5,4]	5,5 [4,5; 5,8]	0,07
WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
суммарный	1130 [1020; 1260]	1150 [950; 1200]	0,99
боль	230 [195; 260]	230 [205; 270]	0,72
скованность	100 [75; 110]	100 [80; 115]	0,65
ФН	820 [710; 855]	760 [685; 830]	0,48
АГ, %	65	30	<0,01
Кардиоваскулярные заболевания, %	6	15	0,35

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ФН – функциональная недостаточность.

площадей под кривой (AUC) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Диагностическая эффективность значений экспрессии генов оценивалась с использованием чувствительности и специфичности в точках отсечения. Для сравнения процентных соотношений был применен двусторонний Z-тест. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ исходных клинических параметров пациентов с ОА, у которых через 3–6 мес развилась или не развилась ПБ. Через 3 мес после ТЭ КС у 17 (34%) из 50 пациентов отмечалась ПБ (среднее значение $34,3 \pm 2,3$ мм по ВАШ), которая сохранялась к 6-му месяцу наблюдения ($38,6 \pm 2,5$ мм по ВАШ). В зависимости от наличия или отсутствия ПБ пациенты были распределены в две группы: с ПБ (1-я группа, $n=17$) и без ПБ (2-я группа, $n=33$). Сравнение обеих групп перед операцией не выявило значимых различий по большинству параметров (табл. 1). Отмечено, что у лиц с ПБ чаще регистрировалась артериальная гипертензия (АГ).

Экспрессия генов в крови. В 1-й группе выявлено статистически значимое повышение экспрессии генов *катепсина S* ($p=0,0006$), *катепсина K* ($p=0,007$), *каспазы 3* ($p=0,002$), *ТИМПП1* ($p=0,017$), *ИЛ1 β* ($p=0,01$) и *ФНО α* ($p=0,006$) по сравнению с больными 2-й группы (рис. 1). Межгрупповых различий в экспрессии генов *ММП9* и *ЦОГ2* не выявлено.

Уровни белка ММП9 и ТИМПП1 в клетках крови. Для дальнейшего изучения клинической значимости оценки относительной экспрессии исследуемых генов в крови больных с поздней стадией ОА были проанализированы уровни белков *ММП9* и *ТИМПП1* во фракции клеток крови. Уровни белка *ТИМПП1* у обследованных лиц с ПБ также оказались значительно выше, чем у пациентов без боли, в то время как концентрации белка *ММП9* существенно не различались в исследуемых группах (рис. 2).

Корреляционный анализ экспрессии генов с клиническими и рентгенологическими параметрами. При корреляционном анализе выявлена положительная связь между стадией ОА, индексом PainDETECT и болью в ночное время (табл. 2). Степень тяжести боли по VPI и показатели тревожности по HADS были взаимосвязаны с суммарным значением WOMAC. Кроме того, продемонстрирована позитивная связь между показателями DN4 и PainDETECT и этими показателями и депрессией, выявляемой по опроснику HADS.

Подтверждены значимые ассоциации между экспрессией исследуемых генов и многими клиническими и рентгенологическими параметрами ($n=50$). В частности, выявлена положительная связь между ИМТ и экспрессией генов *катепсина S* ($r=0,307$, $p=0,03$), *катепсина K* ($r=0,335$, $p=0,01$), *каспазы 3*

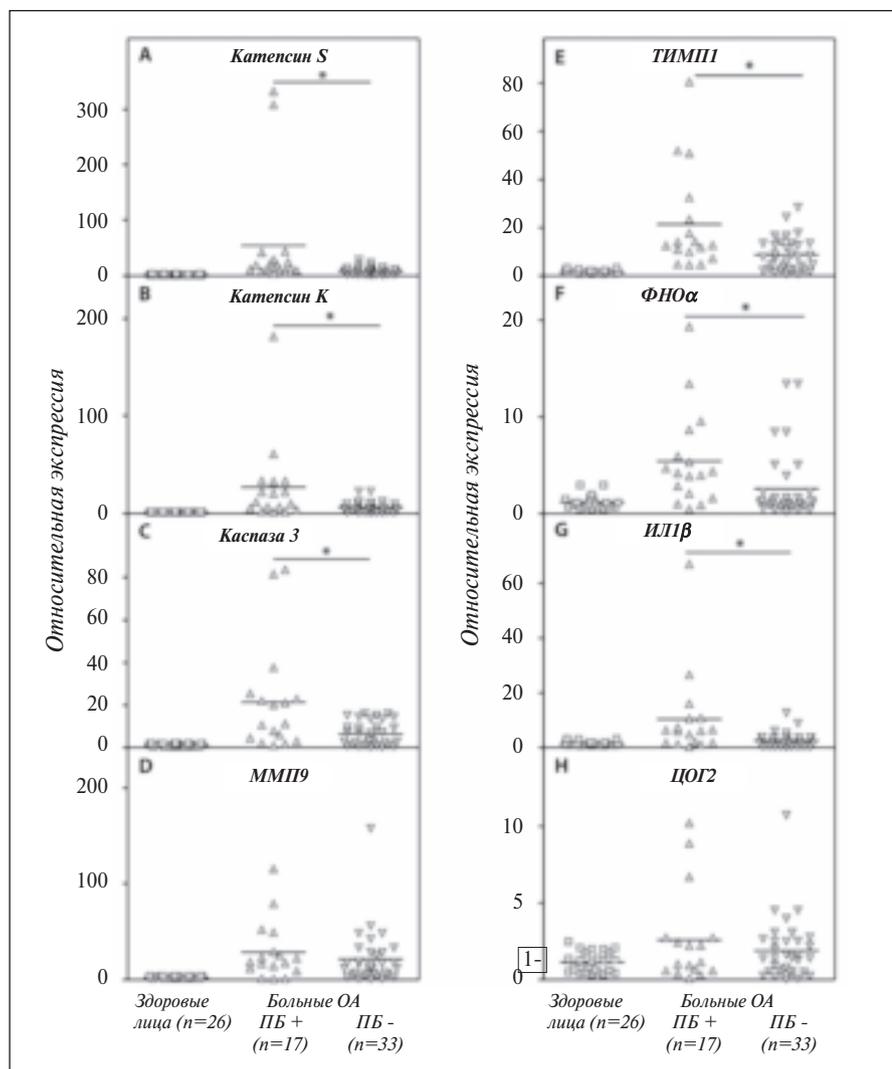


Рис. 1. Относительная экспрессия генов катепсина *S* (А), катепсина *K* (В), каспазы 3 (С), ММР9 (D), ТИМР1 (Е), ФНО α (F), ИЛ1 β (G) и ЦОГ2 (H), определенная с помощью ПЦР в реальном времени в крови пациентов, у которых развилась ($n=17$) либо отсутствовала ($n=33$) ПБ, по сравнению со здоровыми лицами ($n=26$). Уровни экспрессии генов у здоровых лиц приняты за 1,0, что необходимо для относительной количественной оценки в соответствии с протоколом ПЦР в реальном времени.

* – значимые различия между группами пациентов с ОА

Fig. 1. Relative expression of cathepsin *S* (A), cathepsin *K* (B), caspase 3 (C), MMP9 (D), TIMP1 (E), TNF α (F), IL1 β (G), and COX2 (H) genes determined with using real-time PCR in the blood of patients who developed ($n=17$) or did not develop ($n=33$) PP compared with healthy individuals ($n=26$). Gene expression levels in healthy individuals are taken as 1.0, which is necessary for relative quantification in accordance with the real-time PCR protocol.

* – significant differences between the studied groups of patients with OA

($r=0,307$, $p=0,03$), ММР9 ($r=0,439$, $p<0,01$) и ТИМР1 ($r=0,329$, $p=0,02$). Экспрессия гена ТИМР1 отрицательно коррелировала с показателями боли по ВАШ ($r=-0,317$, $p=0,02$) и суммарным значением WOMAC ($r=-0,290$, $p=0,04$). Показатели DN4 имели позитивную связь с экспрессией генов ФНО α ($r=0,330$, $p=0,02$) и ИЛ1 β ($r=0,496$, $p<0,01$). Экспрессия гена ИЛ1 β также положительно коррелировала с параметрами PainDETECT ($r=0,313$, $p=0,04$).

Чтобы оценить прогностическую ценность экспрессии этих генов, мы провели ROC-анализ (рис. 3), который подтвердил статистически значимую связь между экспрессией

исследуемых генов до ТЭ с вероятностью развития ПБ: пороговые значения экспрессии исследуемых генов составляли: 9,09 для катепсина *S* (AUC=0,835; 95% ДИ 0,721–0,949; $p=0,000$), 5,96 для катепсина *K* (AUC=0,743; 95% ДИ 0,589–0,898; $p=0,005$), 7,67 для каспазы 3 (AUC=0,732; 95% ДИ 0,577–0,886; $p=0,008$), 9,12 для ТИМР1 (AUC=0,741; 95% ДИ 0,603–0,879; $p=0,006$), 1,88 для ФНО α (AUC=0,738; 95% ДИ 0,589–0,887; $p=0,006$) и 3,3 для ИЛ1 β (AUC=0,763; 95% ДИ 0,615–0,91; $p=0,003$).

Обсуждение. Ранее идентифицировано несколько независимых предикторов персистирующего боли после ТЭ КС на основе клинических характеристик больных [20]. В то же время другие исследования показали, что дооперационные значения клинических и биопсихосоциальных переменных не позволяют прогнозировать развитие ПБ, поскольку боль является субъективным ощущением и включает физиологические, когнитивные и эмоциональные компоненты [21]. В нашей работе в качестве прогностических маркеров ПБ использовалась экспрессия в крови генов, связанных с обновлением внеклеточного матрикса (катепсины *S* и *K* и ТИМР1), апоптозом (каспаза 3) и воспалением (ФНО α и ИЛ1 β). При этом экспрессия этих генов была значительно выше у больных ОА, у которых возникла ПБ, по сравнению с лицами, удовлетворенными результатами ТЭ. Высокая прогностическая ценность экспрессии этих генов в развитии данного осложнения была подтверждена обширной площадью под ROC-кривыми, что позволяет использовать их для прогнозирования развития ПБ. Наши результаты согласуются с ранее опубликованными наблюдениями, согласно которым повышенная концентрация цитокинов в синовиальной жидкости коррелирует с болью [22] и является независимым

предиктором развития болевого синдрома после ТЭ КС [9]. Кроме того, ранее проведенные исследования показали, что повышенная активность ММР9 способствовала усилению боли в ответ на повреждение, которому может противодействовать активность ТИМР1 [23]. Следовательно, значительное повышение экспрессии гена ТИМР1 в нашем исследовании у пациентов, у которых возникла боль после операции, а также отрицательная корреляция между экспрессией гена ТИМР1 и индексами боли могут дополнительно указывать на высокую и неконтролируемую общую экспрессию генов ММР и провоспалительных цитокинов,

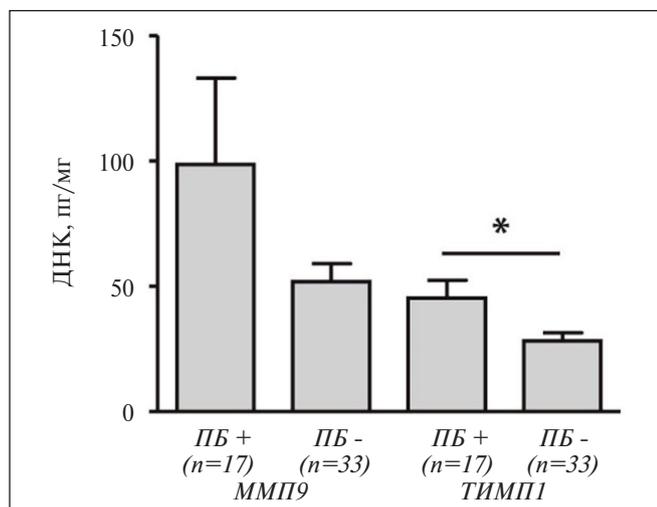


Рис. 2. Концентрации белков ММП9 и ТИМП1, измеренные с помощью ИФА в клетках крови больных с поздней стадией ОА, у которых развилась (n=17) либо отсутствовала (n=33) ПБ.

* – значимые различия между группами пациентов

Fig. 2. MMP9 and TIMP1 protein concentrations measured by ELISA in blood cells of patients with advanced OA who developed (n=17) or did not (n=33) PP. * – significant differences between the studied groups of patients

которые отвечают за поддержание боли. Более того, развитие ПБ у обследованных пациентов с ОА может объясняться высокой концентрацией в крови перед операцией *катепсина S*, который блокирует активацию Т-лимфоцитов и высвобождение периферических цитокинов [24]. Повышенная экспрессия гена *катепсина K*, связанная с ПБ, может быть взаимосвязана с изменением механочувствительности и увеличением активности афферентного нерва КС, что недавно было продемонстрировано в исследованиях на животных моделях ОА [25], тогда как увеличение экспрессии каспазы – результат усиления болевой чувствительности вследствие активации сенсорных нейронов, что ранее наблюдали у пациентов с сахарным диабетом [26].

В нашем исследовании больные обеих групп практически не различались по степени рентгенологического повреждения КС, продолжительности заболевания, интенсивности боли и уровню СОЭ. Эти данные указывают на то, что клинико-инструментальные детерминанты не являются значимыми предикторами развития ПБ. Сходные результаты были получены и другими авторами [27], хотя в некоторых работах при ОА обнаружена связь между более низким уровнем боли до операции и менее благоприятным функциональным исходом [28]. При этом положительная корреляция исходных показателей по опроснику DN4 с экспрессией генов *ФНОα* и *ИЛ1β* в периферической крови может указывать на обострение симптомов невропатической боли в условиях воспаления, как и предполагалось в ранее опубликованных исследованиях [29].

В литературе имеются сведения о том, что наличие коморбидных состояний, в том числе АГ, ассоциировано с развитием ПБ [30]. По нашим данным, у пациентов 1-й группы также значимо чаще встречалась АГ. Не вызывает сомнения влияние тревожных и депрессивных состояний на риск развития неудовлетворительных исходов после операции, что демонстрируют многие исследования [5,

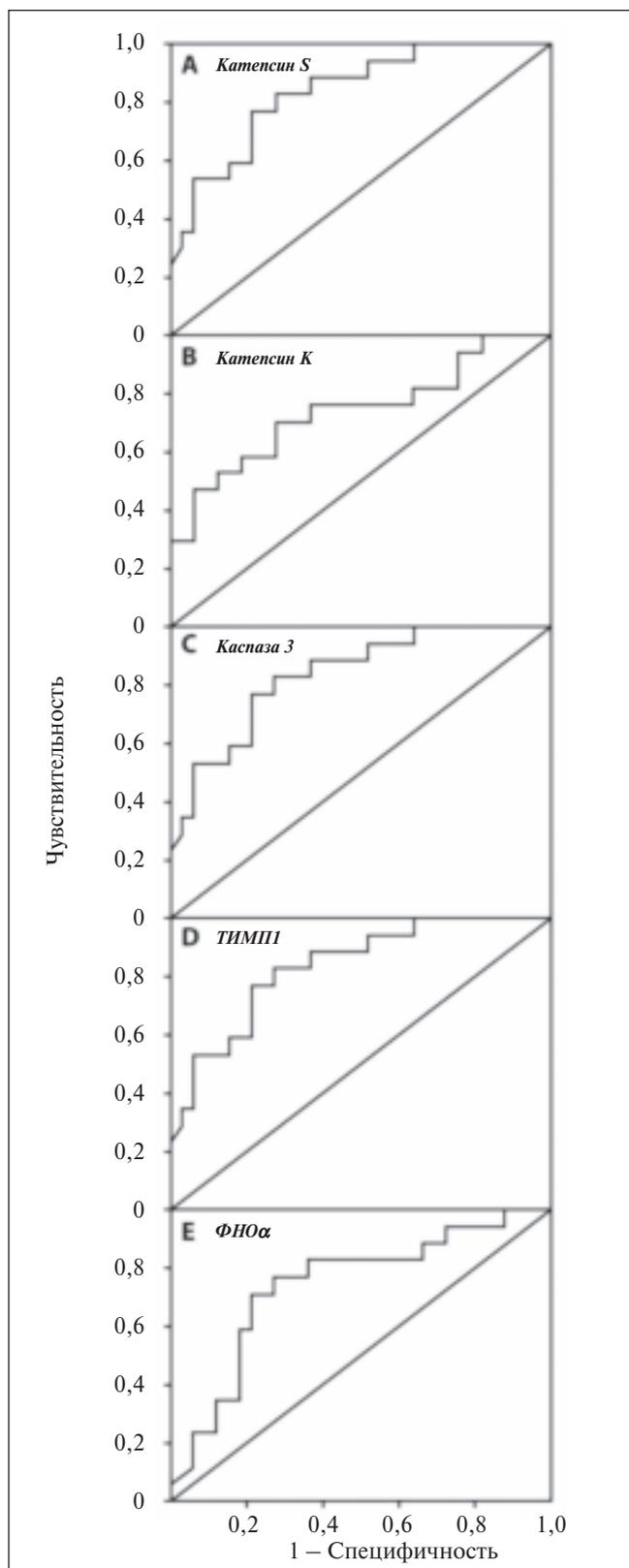


Рис. 3. Области под кривой (AUC), демонстрирующие связь между экспрессией генов в крови больных с поздней стадией ОА и развитием (n=17) либо отсутствием (n=33) ПБ

Fig. 3. Areas under the curve (AUC) demonstrating the relationship between gene expression in the blood of patients with advanced OA and development (n=17) or did not development (n=33) PP

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между клиническими и биопсихосоциальными показателями и их значимость, оцененные до проведения ТЭ КС (n=50)

Table 2. Correlation coefficients between clinical and biopsychosocial indicators and their significance, assessed before TA CS (n=50)

Показатель	Боль ночью по ВАШ	Боль по WOMAC	ФН по WOMAC	Суммарный WOMAC	DN4	HADS депрессия
Стадия ОА	0,442; p=0,04		0,512; p=0,01			
PainDETECT	0,525; p=0,01				0,708; p<0,01	0,546; p=0,03
HADS: тревожность депрессия			0,551; p=0,01	0,472; p=0,03	0,312; p=0,03	0,678; p<0,01
VPI (тяжесть боли)		0,628; p<0,01	0,541; p=0,01	0,590; p<0,01		

28], в том числе наше. В настоящей работе, как и ранее в исследованиях других авторов [31], выявлена связь между симптомами невропатической боли и интенсивностью боли в дооперационном периоде: положительная корреляция показателей боли и DN4 с PainDETECT, депрессией/тревогой (HADS) и степенью тяжести боли (VPI). При этом высокая степень тяжести боли по VPI перед операцией отождествлялась с более благоприятным прогнозом в послеоперационном периоде (значительное ослабление боли), что было подтверждено в исследованиях зарубежных авторов [32].

Заключение. Таким образом, высокая базальная экспрессия генов, связанных с деградацией внеклеточного матрикса (*каспсины S и K, ТИМПП*), воспалением (*ФНО α и ИЛ1 β*) и апоптозом (*каспаза 3*), оцененная в крови пациентов с поздней стадией ОА перед артропластикой КС, может служить важным биомаркером развития ПБ. Чтобы подтвердить наши выводы о важности предоперационного исследования экспрессии генов для прогноза развития ПБ, необходимы дальнейшие исследования с участием больших когорт пациентов. Эти данные будут способствовать максимальному облегчению состояния больных с поздней стадией ОА, которым рекомендовано ТЭ КС.

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

- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool>.
- Андреева ТМ, Огрызко ЕВ, Попова ММ. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2014 году. Москва: НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; 2015. [Andreeva TM, Ogryzko EV, Popova MM. *Travmatizm, ortopedicheskaya zaboлеваemost', sostoyanie travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu* [Traumatism, orthopedic morbidity, the state of traumatological and orthopedic care to the population of Russia in 2014]. Moscow: NMITS TO im. N.N. Priorova; 2015].
- Андреева ТМ, Огрызко ЕВ, Попова ММ. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2018 году. Москва: НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; 2019. [Andreeva TM, Ogryzko EV, Popova MM. *Travmatizm, ortopedicheskaya zaboлеваemost', sostoyanie travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu* [Traumatism, orthopedic morbidity, the state of traumatological and orthopedic care to the population of Russia in 2018]. Moscow: NMITS TO im. N.N. Priorova; 2019].
- Abdelaal MS, Restrepo C, Sharkey PF. Global Perspectives on Arthroplasty of Hip and Knee Joints. *Orthop Clin North Am*. 2020 Apr;51(2):169-76. doi: 10.1016/j.ocl.2019.11.003. Epub 2020 Feb 6.
- Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, et al. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011 Mar;152(3):566-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
- Nakano N, Shoman H, Olavarria F, et al. Why are patients dissatisfied following a total knee replacement? A systematic review. *Int Orthop*. 2020 Oct;44(10):1971-2007. doi: 10.1007/s00264-020-04607-9. Epub 2020 Jul 8. 8.
- Pearle A, Scanzello C, George S, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 May;15(5):516-23. doi: 10.1016/j.joca.2006.10.010. Epub 2006 Dec 5.
- Gandhi R, Santone D, Takahashi M, et al. Inflammatory Predictors of Ongoing Pain 2 Years Following Knee Replacement Surgery. *Knee*. 2013 Oct;20(5):316-8. doi: 10.1016/j.knee.2012.10.015. Epub 2012 Nov 14.
- Fayet M, Hagen M. Pain characteristics and biomarkers in treatment approaches for osteoarthritis pain. *Pain Manag*. 2021 Jan;11(1):59-73. doi: 10.2217/pmt-2020-0055. Epub 2020 Oct 30.
- Clark AK, Yip PK, Grist, et al. Inhibition of Spinal Microglial Cathepsin S for the Reversal of Neuropathic Pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 19;104(25):10655-60. doi: 10.1073/pnas.0610811104. Epub 2007 Jun 5.
- Berta T, Park CK, Xu ZZ, et al. Extracellular caspase-6 drives murine inflammatory pain via microglial TNF-alpha secretion. *J Clin Invest*. 2014 Mar;124(3):1173-86. doi: 10.1172/JCI172230. Epub 2014 Feb 17.
- Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med*. 2008 Mar;14(3):331-6. doi: 10.1038/nm1723. Epub 2008 Feb 10.
- Gardner J, Borgmann K, Deshpande MS, et al. Potential mechanisms for astrocyte-TIMP-1 downregulation in chronic inflammatory diseases. *J Neurosci Res*. 2006 May 15;83(7):1281-92. doi: 10.1002/jnr.20823.
- Tchetina EV, Makarov SA, Kuzin AN. Coordinated expression of the genes associated with cell growth (mTOR), collagen degradation (cathepsin K), and lipid metabolism (fatty acid synthase) in the peripheral blood and articular cartilage of the end-stage osteoarthritic patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):694.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
- Bellamy, N. WOMAC Osteoarthritis In-

- dex: A User's Guide. London: University of Western Ontario; 1995.
18. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.
 19. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
 20. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, et al. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015 Apr;114(4):551-61. doi: 10.1093/bja/aeu441. Epub 2014 Dec 26.
 21. Barroso J, Wakaizumi K, Reckziegel D, et al. Prognostics for pain in osteoarthritis: Do clinical measures predict pain after total joint replacement? *PLoS One.* 2020 Jan 8;15(1):e0222370. doi: 10.1371/journal.pone.0222370. eCollection 2020.
 22. Li L, Li Z, Li Y, et al. Profiling of inflammatory mediators in the synovial fluid related to pain in knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Feb 14;21(1):99. doi: 10.1186/s12891-020-3120-0.
 23. Knight BE, Kozlowski N, Havelin J, et al. TIMP-1 Attenuates the Development of Inflammatory Pain Through MMP-Dependent and Receptor-Mediated Cell Signaling Mechanisms. *Front Mol Neurosci.* 2019 Sep 20;12:220. doi: 10.3389/fnmol.2019.00220. eCollection 2019.
 24. Eckert WA 3rd, Wiener JJM, Cai H, et al. Selective Inhibition of Peripheral Cathepsin S Reverses Tactile Allodynia Following Peripheral Nerve Injury in Mouse. *Eur J Pharmacol.* 2020 Aug 5;880:173171. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173171. Epub 2020 May 11.
 25. Nwosu LN, Gowler PRW, Burston JJ, et al. Analgesic effects of the cathepsin K inhibitor L-006235 in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis pain. *Pain Rep.* 2018 Oct 5;3(6):e685. doi: 10.1097/PR9.0000000000000685. eCollection 2018 Nov.
 26. Hulse RP, Beazley-Long N, Ved N, et al. Vascular endothelial growth factor-A165b prevents diabetic neuropathic pain and sensory neuronal degeneration. *Clin Sci (Lond).* 2015 Oct 1;129(8):741-56. doi:10.1042/CS20150124.
 27. Katz NP, Paillard FC, Ekman E. Determining the clinical importance of treatment benefits for interventions for painful orthopedic conditions. *J Orthop Surg Res.* 2015 Feb 3;10:24. doi: 10.1186/s13018-014-0144-x.
 28. Lungu E, Vendittoli PA, Desmeules F. Preoperative Determinants of Patient-reported Pain and Physical Function Levels Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J.* 2016 Jun 23;10:213-31. doi: 10.2174/1874325001610010213. eCollection 2016.
 29. Mai L, Zhu X, Huang F, et al. p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Pain. *Life Sci.* 2020 Sep 1;256:117885. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117885. Epub 2020 May 30.
 30. Lingard EA, Katz JN, Wright E, et al. Kinemax Outcomes Group. Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Oct;86(10):2179-86. doi: 10.2106/00004623-200410000-00008.
 31. Kurien T, Arendt-Nielsen L, Petersen KK, et al. Preoperative Neuropathic Pain-like Symptoms and Central Pain Mechanisms in Knee Osteoarthritis Predicts Poor Outcome 6 Months After Total Knee Replacement Surgery. *J Pain.* 2018 Nov;19(11):1329-41. doi: 10.1016/j.jpain.2018.05.011. Epub 2018 Jun 18.
 32. Rehman Y, Lindberg MF, Arnljot K, et al. More Severe Radiographic Osteoarthritis Is Associated With Increased Improvement in Patients' Health State Following a Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020 Nov;35(11):3131-7. doi: 10.1016/j.arth.2020.06.025. Epub 2020 Jun 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.03.2022/12.04.2022/16.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (Project №0009-1021062512064-0).
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.

This work was supported financially by the Russian Ministry of Education and Science (Project №0009-1021062512064-0).

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>
Глемба К.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3971-2593>
Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>
Нарышкин Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7622-9678>
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>
Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Особенности гериатрического статуса у пожилых пациентов с остеоартритом в сочетании с невропатической болью: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

Наумов А.В.^{1,2}, Воробьева Н.М.¹, Ховасова Н.О.^{1,2}, Ткачева О.Н.^{1,2},
Котовская Ю.В.¹, Селезнева Е.В.³, Овчарова Л.Н.³

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» и ²кафедра болезней старения
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет

«Высшая школа экономики», Москва

¹Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова 1; ³Россия,
109028, Москва, Покровский бульвар, 11

Главные симптомы остеоартрита (ОА) — боль и нарушение функции суставов. Невропатическая боль (НБ) встречается более чем у половины больных ОА, носит рефрактерный характер и является причиной более частого обращения за медицинской помощью, низкого качества жизни и инвалидизации.

Цель исследования — оценить частоту НБ и ее взаимосвязь с гериатрическими синдромами (ГС) у пациентов с ОА в возрасте 65 лет и старше.

Пациенты и методы. В субанализ исследования ЭВКАЛИПТ включено 2286 пациентов с ОА и хроническим болевым синдромом. Всем больным проведены комплексная гериатрическая оценка (КГО) и диагностика НБ с помощью опросника DN4.

Результаты и обсуждение. Распространенность НБ у пациентов с ОА составила 22,7%. Пациенты с ОА и НБ чаще испытывали боль любой локализации с большим количеством болевых точек, у них были выше частота и интенсивность болевого синдрома, они чаще принимали анальгетики и отмечали ограничения в повседневной жизни. При проведении корреляционного анализа обнаружены взаимосвязи средней силы между суммой баллов по опроснику DN4 и оценкой интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале в момент осмотра ($r=0,26$; $p<0,001$) и в предшествующие 7 дней ($r=0,29$; $p<0,001$). Данные КГО у пациентов с ОА и НБ продемонстрировали худший гериатрический статус и более высокую частоту ГС. Наиболее распространенными ГС были базовая (81%) и инструментальная (64%) зависимость в повседневной жизни, старческая астения (70%), недержание мочи (69%), депрессия (69%) и когнитивные нарушения (67%). Многофакторный анализ показал, что с наличием НБ, помимо возраста, независимо ассоциированы сенсорный дефицит, депрессия, падения, недержание мочи и пролежни (отношение шансов 1,77–2,49). Пациенты с НБ чаще использовали вспомогательные средства для облегчения мобильности, абсорбирующее белье и ортопедические изделия.

Заключение. НБ диагностирована у 22,7% пациентов с ОА в возрасте 65 лет и старше. Такие больные имеют худший функциональный статус, у них чаще диагностируется ряд ГС.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая боль; невропатическая боль; гериатрические синдромы.

Контакты: Антон Вячеславович Наумов; nanton78@gmail.com

Для ссылки: Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО и др. Особенности гериатрического статуса у пожилых пациентов с остеоартритом в сочетании с невропатической болью: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Современная ревматология. 2022;16(3):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-50-59

Features of geriatric status in elderly patients with osteoarthritis combined with neuropathic pain: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT

Naumov A.V.^{1,2}, Vorobieva N.M.¹, Khovasova N.O.^{1,2}, Tkacheva O.N.^{1,2},
Kotovskaya Yu.V.¹, Selezneva E.V.³, Ovcharova L.N.³

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Department of age diseases, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³National Research University “Higher School of Economics”, Moscow

¹16, 1st Leonova street, Moscow 129226, Russia; ²1, Ostrovityanova street, Moscow 117997, Russia;
³11, Pokrovskiy boulevard, Moscow 109028, Russia

The main symptoms of osteoarthritis (OA) are pain and dysfunction of the joints. Neuropathic pain (NP) occurs in more than half of patients with OA, it is refractory in nature and is the cause for seeking medical advice more frequently, poor quality of life and disability.

Objective: to evaluate the frequency of NP and its relationship with geriatric syndromes (GS) in patients with OA aged 65 years and older.

Patients and methods. The subanalysis of the study EVKALIPT included 2286 patients with OA and chronic pain syndrome. All patients underwent a comprehensive geriatric assessment (CGA) and diagnostics of NP using the DN4 questionnaire.

Results and discussion. The prevalence of NP in patients with OA was 22.7%. Patients with OA and NP more often experienced pain of any localization with a large number of tender points, they had a higher frequency and intensity of pain syndrome, they more often took analgesics and noted limitations in daily life. When conducting a correlation analysis, correlations of medium strength were found between the sum of scores according to DN4 questionnaire and the pain intensity assessment on a numerical rating scale at the time of examination ($r=0.26$; $p<0.001$) and in the previous 7 days ($r=0.29$; $p<0.001$). CGA data in patients with OA and NP demonstrated worse geriatric status and a higher incidence of GS. The most common GSs were basic (81%) and instrumental (64%) dependence in everyday life, senile asthenia (70%), urinary incontinence (69%), depression (69%) and cognitive impairment (67%). Multivariate analysis showed that, in addition to age, the presence of NP was independently associated with sensory deficits, depression, falls, urinary incontinence, and bedsores (odds ratio 1.77–2.49). Patients with NP were more likely to use mobility aids, absorbent underwear, and orthotics.

Conclusion. NP was diagnosed in 22.7% of OA patients aged 65 years and older. Such patients have worse functional status, they are more often diagnosed with a number of GSs.

Keywords: osteoarthritis; chronic pain; neuropathic pain; geriatric syndromes.

Contact: Anton Vyacheslavovich Naumov; nanton78@gmail.com

For reference: Naumov AV, Vorobieva NM, Khovasova NO, et al. Features of geriatric status in elderly patients with osteoarthritis combined with neuropathic pain: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-50-59

Остеоартрит (ОА) — серьезное заболевание с тяжелым медико-социальным бременем, затрагивающее миллионы пациентов во всем мире [1]. Распространенность ОА в российской популяции старше 65 лет, по данным многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ, составила 57,6% [2]. Причем частота ОА растет с каждым следующим десятилетием жизни.

Известно, что главные симптомы ОА — боль и нарушение функции суставов. Как правило, именно болевой синдром является причиной обращения за медицинской помощью.

По данным исследования, проведенного на когорте пожилых пациентов (средний возраст — 71 год) с ОА, продолжительность хронической боли в суставах составляла в среднем около 8 лет, а интенсивность боли при обострении — 65,2 мм по визуальной аналоговой шкале. При этом более 48% пациентов отмечали ограничение подвижности, а 62,5% — ограничение мобильности [3].

Данные многочисленных исследований [4], а также клинический опыт говорят о недостаточной эффективности терапии боли у 20–50% пациентов с ОА при использовании лишь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Кроме того, в метаанализе, в котором оценивалась обезболивающая эффективность НПВП при ОА коленного сустава, размер эффекта равнялся 0,32, т. е. он был ограниченным и/или отсутствовала достаточная польза от такой терапии, по крайней мере у части пациентов [5]. В то же время сохраняющаяся боль в большей степени определяет прогрессирование ОА и его исходы, чем накапливающиеся дегенеративные изменения хрящевой ткани [6].

Возможным объяснением ограниченной эффективности современных обезболивающих препаратов является разнообразие патофизиологических механизмов ОА, ко-

торый считается гетерогенным заболеванием, включающим несколько фенотипов с различными механизмами формирования похожих клинических симптомов, в том числе боли [7].

Особое значение может иметь наличие невропатической боли (НБ), которая в рутинной практике при ОА не диагностируется, но, по данным ряда исследований, встречается более чем у половины таких пациентов [8, 9]. НБ, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, является причиной рефрактерности болевого синдрома, более частого обращения за медицинской помощью, инвалидизации и более низкого качества жизни [10].

Исходя из накопленных сведений о НБ, в частности у пациентов пожилого и старческого возраста, можно предположить, что она связана и с худшим функциональным статусом, большей частотой и большей тяжестью гериатрических синдромов (ГС). Изучение этой гипотезы и определило цель субанализа российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ.

Цель работы — оценить частоту НБ и ее взаимосвязь с ГС у пациентов с ОА в возрасте 65 лет и старше.

Пациенты и методы. В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ участвовали лица, проживающие в 11 регионах Российской Федерации (республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия; Воронеж и Воронежская область; Москва; Саратов; Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области), которые были обследованы в период с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г.

Критериями включения являлись возраст 65 лет и старше, письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнили комплексную гериатрическую оценку (КГО), которая состояла из анкетирования с использованием специально разработанного опросника и объективного обследования. КГО проводилась одновременно врачом-гериатром и гериатрической медицинской сестрой по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому).

Опросник включал модули: «Социально-экономический статус», «Трудовой анамнез», «Хронические неинфекционные заболевания» (ХНИЗ), «Факторы риска ХНИЗ», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», «Состояние полости рта», «Недержание мочи и кала», «Использование вспомогательных средств», «Результаты лабораторного обследования», а также ряд стандартизованных шкал: скрининговую шкалу «Возраст не помеха», гериатрическую шкалу депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15), шкалу базовой функциональной активности (индекс Бартел), шкалу инструментальной функциональной активности Лоутона, краткую шкалу оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA), индекс коморбидности Charlson [11], числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ) для самооценки качества жизни и состояния здоровья.

О наличии у пациентов ОА и других ХНИЗ судили на основании представленной ими медицинской документации (амбулаторные карты, выписные эпикризы, протоколы лабораторно-инструментального обследования) и опроса.

Для выявления хронического болевого синдрома использовали модуль опросника «Хроническая боль», который включал: 1) вопросы, касающиеся наличия, локализации, характера и частоты хронического болевого синдрома, а также частоты приема анальгетиков; 2) самооценку интенсивности боли по ЧРШ в момент осмотра и за предшествующие 7 дней; 3) опросник для диагностики НБ (Douleur Neuropathique 4 questions, DN4) [12].

Опросник DN4 рекомендуется экспертами Российского межрегионального общества по изучению боли для практического использования как один из двух зарубежных опросников, прошедших русскоязычную лингвистическую адаптацию и валидацию [12]. В связи с высокой чувствительностью (82,9%) и специфичностью (89,9%) его применение позволяет правильно идентифицировать НБ у 86% пациентов [13]. Опросник содержит два блока: первый блок из 7 вопросов заполняется на основании опроса пациента, второй блок из 3 вопросов – на основании клинического осмотра. Первый блок позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы, второй – выявить аллодинию и негативные сенсорные симптомы. Каждый ответ «нет» оценивается в 0 баллов, «да» – в 1 балл. Минимальная сумма баллов – 0, максимальная – 10. Сумма баллов ≥ 4 указывает на высокую вероятность наличия НБ или невропатического компонента боли (при смешанных ноцицептивно-невропатических болевых синдромах).

Для объективного обследования применяли: 1) краткую батарею тестов физического функционирования (КБТФФ); 2) динамометрию; 3) измерение скорости ходьбы; 4) тест Мини-Ког; 5) измерение роста и массы тела, вычисление индекса массы тела (ИМТ); 6) измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); 7) ортостатическую пробу.

Все использованные в исследовании тесты, шкалы и опросники (за исключением индекса коморбидности Charlson

и опросника DN4) представлены в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [14, 15]. Подробный протокол исследования и базовые характеристики участников описаны в нашей ранее опубликованной статье [16].

Врач оценивал когнитивные функции и заполнял модули «ХНИЗ», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез» и «Результаты лабораторного обследования». Медицинская сестра заполняла все остальные модули и проводила объективное обследование.

Помимо хронического болевого синдрома, определяли наличие следующих ГС: 1) синдром старческой астении; 2) когнитивные нарушения; 3) депрессия; 4) мальнутриция; 5) ортостатическая гипотензия; 6) недержание мочи; 7) недержание кала; 8) базовая зависимость в повседневной жизни; 9) инструментальная зависимость в повседневной жизни; 10) падения (за предшествующий год); 11) дефицит зрения; 12) дефицит слуха; 13) сенсорный дефицит (любой); 15) пролежни.

Всего в исследование ЭВКАЛИПТ включено 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст – 78 ± 8 лет). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый 5-й – в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% – в интернатах/домах престарелых. Для субанализа было отобрано 2286 пациентов с ОА и хроническим болевым синдромом, основные характеристики которых представлены в табл. 1.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение; при непараметрическом – как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Связи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа по Спирмену и бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных; пропущенные значения построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с ОА и хроническим болевым синдромом ($n=2286$) диагностику НБ проводили с помощью опросника DN4. Сумма баллов по опроснику DN4 варьировалась от 0 до 10 (Me 1 [0–3]). Распределение пациентов в зависимости от суммы набранных баллов представлено на рис. 1.

Частота выявления НБ (≥ 4 баллов по опроснику DN4) составила 22,7%. С увеличением возраста распространенность НБ практически не менялась (рис. 2; для тренда $p=0,412$).

Пациентов с ОА распределили на две группы: с наличием ($n=520$) и отсутствием ($n=1766$) НБ. Между этими группами не было существенных различий по возрасту, массе тела, уровню диастолического АД. Среди пациентов с НБ оказалось больше женщин, у них были выше значения систолического и пульсового АД, а также ЧСС (см. табл. 1).

У пациентов с ОА и НБ выявлены более тяжелые проявления болевого синдрома (табл. 2). Так, они чаще испы-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОА
Table 1. Characteristics of patients with OA

Показатель	Всего пациентов (n=2286)	НБ		p
		да (n=520)	нет (n=1766)	
Возраст, годы, M±SD	79,4±8,4	79,7±8,5	79,4±8,3	0,443
Женский пол, %	75,8	81,3	74,2	0,001
Рост, м (M±SD)	1,61±0,08	1,60±0,08	1,62±0,08	<0,001
Масса тела, кг, M±SD	74,1±14,5	74,0±15,3	74,2±14,4	0,686
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,2±5,0	28,7±5,5	28,2±5,0	0,072
Масса тела, %:				
дефицит	1,2	1,6	1,1	0,389
норма	25,3	23,8	25,8	0,375
избыток	39,8	38,2	40,2	0,406
ожирение	33,7	36,4	32,9	0,139
Степень ожирения, % (n=753):				
I	70,3	67,0	71,3	0,269
II	23,5	24,3	23,2	0,762
III	6,2	8,6	5,5	0,119
Систолическое АД, мм рт. ст., M±SD	136,5±16,6	138,2±17,1	136,3±16,5	0,007
Систолическое АД 140 мм рт. ст., %	39,8	45,0	38,3	0,007
Диастолическое АД, мм рт. ст., M±SD	79,9±9,5	80,3±9,8	80,0±9,4	0,489
Диастолическое АД 90 мм рт. ст., %	16,9	17,6	16,7	0,666
Пульсовое АД, мм рт. ст., M±SD	56,6±13,2	57,9±13,6	56,3±13,3	0,013
ЧСС, уд/мин, M±SD	72,6±8,9	73,4±9,0	72,5±9,0	0,008
ЧСС >80 уд/мин, %	14,2	17,7	13,2	0,012

тывали боль любой локализации с большим количеством зон/участков боли, у них определены более высокие частота и интенсивность болевого синдрома, они чаще принимали анальгетики и отмечали ограничения в повседневной жизни из-за боли. При проведении корреляционного анализа обнаружены прямые связи *средней силы* между суммой баллов по опроснику DN4 и оценкой интенсивности боли по ЧРШ в момент осмотра ($r=0,26$; $p<0,001$) и за предшествующие 7 дней ($r=0,29$; $p<0,001$).

Как показала КГО, гериатрический статус у больных ОА при наличии НБ оказался хуже, чем без нее. Так, у них были меньше сила сжатия кисти, величина индекса Бартел, сумма баллов по шкале повседневной инструментальной активности Лоутона, шкале MNA, в тесте Мини-Ког и КБТФФ и больше – сумма баллов по GDS-15 и скрининговой шкале «Возраст не помеха». Пациенты с НБ ниже оценивали свое качество жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (табл. 3). В то же время скорость ходьбы при наличии и отсутствии НБ существенно не различалась.

У пациентов с ОА и НБ выявлена тенденция к более частому использованию любых вспомогательных средств, при этом их число в расчете на 1 пациента было значимо больше, чем у больных без НБ (табл. 4).

Пациенты с НБ чаще применяли любые вспомогательные средства для облегчения мобильности, абсорбирующее белье и ортопедические изделия. Не выявлено различий в частоте использования очков/линз и зубных протезов, но у пациентов с НБ имелась тенденция к более частому применению слухового аппарата.

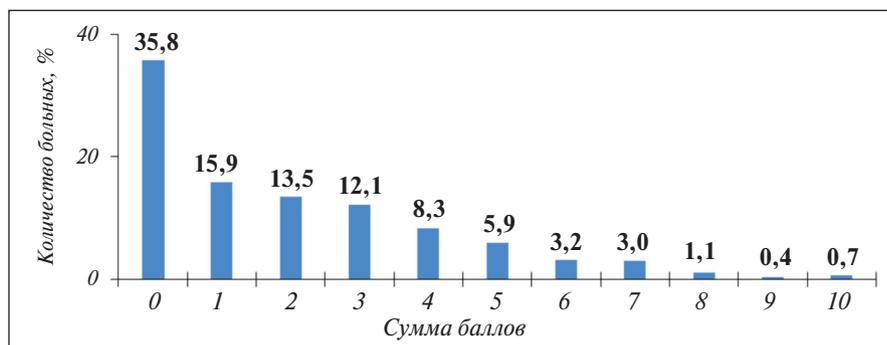


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от суммы баллов по опроснику DN4 (n=2286)

Fig. 1. Distribution of patients depending on the total scores on the DN4 questionnaire (n=2286)

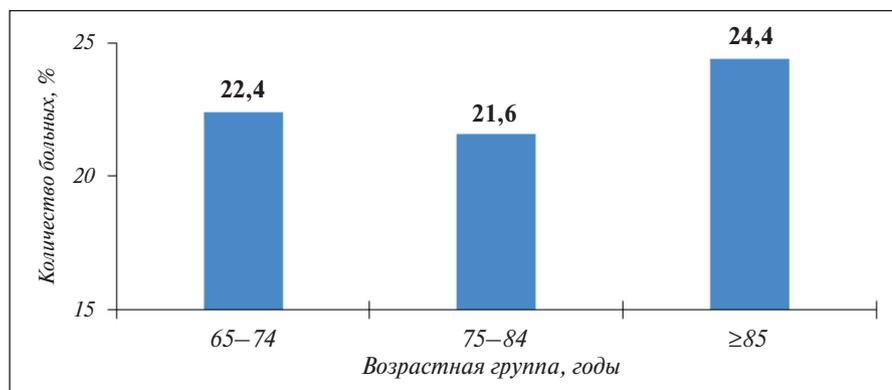


Рис. 2. Распространенность НБ в зависимости от возраста пациентов (n=2286)
 Fig. 2. Prevalence of NP depending on the age of patients (n=2286)

живанию: пользование телефоном, покупки, приготовление пищи, работа по дому, поездки в транспорте, стирка, уборка, прием лекарств, контроль финансов – 64% больных). Кроме того, часто встречались синдром старческой астении (70%), недержание мочи (69%), вероятная депрессия (69%) и когнитивные нарушения (67%).

Однофакторный регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной рассматривали ГС, а в качестве независимой переменной – НБ, продемонстрировал, что наличие НБ ассоциируется с повышением шансов развития ГС в 1,4–3,5 раза (табл. 6).

В последующий многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол) включили 13 ГС с уровнем значимости $p < 0,05$ по данным однофакторного анализа. Многофакторный анализ показал, что, помимо возраста, 5 из них независимо ассоциированы с наличием НБ (ОШ 1,77–2,49; табл. 7). Очередность включения переменных в модель была следующей: недержание мочи, падения, вероятная депрессия, сенсорный дефицит, пролежни, возраст. В многофакторной модели при взаимодействии с другими факторами возраст обладал протективным эффектом в отношении НБ: при увеличении возраста на 1 год шансы возникновения НБ снижались на 2%, тогда как, по данным однофакторного анализа, связь между возрастом и НБ не выявлено (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,99–1,02; $p = 0,438$).

У пациентов с ОА и НБ оказалась выше частота всех ГС, кроме когнитивных нарушений, для которых выявлена лишь тенденция к повышению частоты (табл. 5). Наиболее распространенным ГС у больных с НБ была зависимость в повседневной жизни, которую подразделяют на две категории: базовую (возможность самостоятельно выполнять элементарные действия по самообслуживанию: персональная гигиена, прием пищи, одевание, прием ванны, посещение туалета, перемещение на небольшие расстояния, подъем по лестнице, контролирование мочеиспускания и дефекации – 81% больных) и инструментальную (возможность самостоятельно выполнять более сложные действия по самообслу-

жизни: пользование телефоном, покупки, приготовление пищи, работа по дому, поездки в транспорте, стирка, уборка, прием лекарств, контроль финансов – 64% больных). Кроме того, часто встречались синдром старческой астении (70%), недержание мочи (69%), вероятная депрессия (69%) и когнитивные нарушения (67%).

Таблица 2. Особенности НБ у пациентов с ОА
 Table 2. Features of NP in patients with OA

Показатель	НБ		p
	да (n=520)	нет (n=1766)	
Локализация болевого синдрома (n=2286), %:			
головная боль	79,8	59,1	<0,001
боль в спине	90,4	66,9	<0,001
боль в крупных суставах	92,7	83,3	<0,001
боль в мелких суставах	66,3	34,5	<0,001
боль в руках (не в суставах)	58,3	24,6	<0,001
боль в ногах (не в суставах)	80,8	45,2	<0,001
другая	0	2,8	<0,001
Число зон/участков боли (n=2286), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 6]	3 [5; 6]	<0,001
Частота болевого синдрома (n=2147), %:			
ежедневно	67,0	44,7	<0,001
несколько раз в неделю	24,0	35,0	<0,001
≤1 раз в неделю	6,9	13,1	<0,001
≤1 раз в месяц	2,2	7,2	<0,001
Прием анальгетиков (n=2142), %	85,9	71,6	<0,001
Частота приема анальгетиков (n=1606), %			
ежедневно	33,6	16,5	<0,001
2–3 раза в неделю	29,9	30,9	0,683
1 раз в неделю	16,2	18,4	0,308
<1 раз в неделю	20,4	34,2	<0,001
Ограничения в повседневной жизни из-за боли (n=2253), %	87,4	72,1	<0,001
Оценка боли по ЧРШ в момент осмотра (n=2192), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 7]	3 [1; 5]	<0,001
Оценка боли по ЧРШ за предшествующие 7 дней (n=2184), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 8]	5 [3; 6]	<0,001

Таблица 3. Результаты КГО у пациентов с ОА
Table 3. Results of CGA in patients with OA

Показатель	Всего пациентов (n=2286)	НБ		p
		да (n=520)	нет (n=1766)	
Скрининг «Возраст не помеха», баллы	3 [2; 4]	4 [2; 5]	3 [1; 4]	<0,001
КБТФФ, баллы	6 [3; 9]	5 [2; 8]	6 [3; 9]	0,004
Сила сжатия кисти, кг:				
мужчины	22 [17; 30]	19 [13; 25]	22 [18; 30]	0,004
женщины	16 [11; 21]	14 [10; 18]	16 [11; 21]	<0,001
Снижение силы сжатия кисти, %	73,2	79,4	71,4	0,001
Скорость ходьбы, м/с	0,57 [0,44; 0,82]	0,57 [0,44; 0,80]	0,57 [0,44; 0,80]	0,840
Снижение скорости ходьбы, %	59,4	58,3	59,7	0,595
Тест Мини-Ког, баллы	3 [2; 4]	3 [1; 4]	3 [2; 4]	0,001
GDS-15, баллы	5 [2; 8]	7 [3; 10]	4 [2; 8]	<0,001
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы	95 [85; 100]	90 [75; 95]	95 [85; 100]	<0,001
Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона, баллы	7 [5; 8]	6 [4; 8]	7 [5; 8]	<0,001
Шкала MNA, баллы	12 [10; 13]	11 [9; 13]	12 [11; 13]	<0,001
Самооценка качества жизни по ЧРШ, баллы	7 [5; 8]	5 [4,5; 7]	7 [5; 8]	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ЧРШ, баллы	5 [4; 7]	5 [3; 6]	5 [5; 7]	<0,001
Оценка боли по ЧРШ в момент осмотра, баллы	3 [0; 5]	5 [3; 7]	3 [1; 5]	<0,001
Оценка боли по ЧРШ за последнюю неделю, баллы	5 [3; 7]	6 [5; 8]	5 [3; 6]	<0,001

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе.

Таким образом, НБ выявлена у 22,7% пациентов с ОА. У этих больных чаще встречается болевой синдром множественных локализаций, отмечаются значительно большая его интенсивность, более частое использование анальгетических средств и большая распространенность ограничений в повседневной жизни. При наличии у пациентов с ОА НБ результаты КГО значимо хуже, чем без НБ, что свидетельствует о худшем физическом функционировании и функциональном статусе. Кроме того, у пациентов с ОА и НБ чаще встречаются старческая астения, вероятная саркопения, базовая зависимость, депрессия, падения и ряд других ГС. Неудовлетворительный функциональный статус при НБ у пациентов с ОА и ГС приводит к более частой потребности в использовании вспомогательных средств для облегчения мобильности, ортопедических изделий и абсорбирующего белья.

Обсуждение. Как уже упоминалось выше, по данным ряда исследований, частота НБ у пациентов с ОА составляла 50% [8, 9]. В нашей работе НБ выявлена у 22,7% пациентов. Скорее всего, это обусловлено сравнительно малым набором инструментов для выявления невропатии в многоцентровом исследовании ЭВКАЛИПТ. Здесь использовался лишь опросник DN4, который, несмотря на хорошую чувствительность и специфичность, не позволяет в полной мере идентифицировать НБ. Не применялись опросник Pain-DETECT, клинические методы обследования для диагностики невропатии, которые могли бы способствовать выявлению большего числа потенциальных пациентов с НБ. Однако в исследова-

ниях с использованием только опросника Pain-DETECT НБ у пациентов с ОА выявлялась в 17% случаев [17].

Стоит отметить, что полученные нами данные о негативном влиянии НБ на физическое функционирование и функциональный статус пациентов согласуются с результатами E.M. van Helvoort и соавт. [18], которые обследовали когорту IMI-APPROACH. В этой работе было показано, что у пациентов с НБ имеются менее выраженные рентгенологические симптомы ОА, но более значительное нарушение физического функционирования. Пациенты с НБ и ОА в данном анализе имели большую интенсивность болевого синдрома, у них чаще встречалась множественная локализация боли, они чаще использовали анальгетические средства. Эти данные подтверждают и другие авторы [19–21]. Не исключено, что эти различия могут быть обусловлены большей частотой центральной сенситизации у пациентов с НБ, о чем свидетельствуют данные количественного сенсорного тестирования [17].

Мы не нашли в литературе информации о частоте и ассоциациях ГС и НБ. Однако полученные нами данные, указывающие на негативное влияние невропатии на частоту и тяжесть ГС, соответствуют результатам представленных выше исследований, в которых худшие показатели физического функционирования выявлялись у пациентов с НБ. Стоит отметить, что наблюдавшаяся при ОА ассоциация НБ с большей частотой депрессии нашла отражение и в других исследованиях [22], что, несомненно, свидетельствует о важности

Таблица 4. Частота использования вспомогательных средств пациентами с ОА (n=2286)
Table 4. Frequency of use of aids by patients with OA (n=2286)

Показатель	НБ		p
	да (n=520)	нет (n=1766)	
Использование вспомогательных средств, %	97,1	95,4	0,080
Число вспомогательных средств, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	2 [2; 3]	<0,001
Очки/линзы, %	83,5	83,1	0,857
Слуховой аппарат, %	10,4	7,7	0,051
Зубные протезы, %	65,8	65,8	0,990
Трость, %	49,6	36,5	<0,001
Костыли, %	5,2	2,3	0,001
Ходунки, %	5,8	5,0	0,476
Инвалидное кресло, %	2,9	1,8	0,130
Ортопедическая обувь, %	9,2	5,1	0,001
Ортопедические стельки, %	16,0	11,7	0,010
Ортопедический корсет, %	15,2	4,4	<0,001
Урологические прокладки, %	25,2	16,7	<0,001
Памперсы/впитывающие пеленки, %	10,6	6,1	0,001
Вспомогательные средства для облегчения мобильности (трость, костыли, ходунки, инвалидное кресло), %	52,5	41,3	<0,001
Абсорбирующее белье при недержании мочи/кала (урологические прокладки, памперсы), %	30,0	20,3	<0,001

выявления катастрофизации боли у пациентов с ОА в старших возрастных группах при наличии невропатии.

В настоящей работе было показано, что при увеличении возраста на 1 год шансы возникновения НБ снижались на 2%. В литературе мы не встретили объяснения данного факта, поэтому можем представить собственную гипотезу. Известно, что одним из механизмов формирования НБ у пациентов старших возрастных групп являются истощение нейромедиаторов и гиперактивность микроглии. Возможно, что с увеличением возраста происходит так называемая адаптация к уменьшению объема нейромедиаторов, а в совокупности с возрастным уменьшением числа ноцицепторов повышение болевого порога, скорее всего, и связано с уменьшением числа больных с НБ. Однако этот вопрос требует более детального изучения, и его следует учитывать при планировании исследований.

В целом наша гипотеза о негативном влиянии НБ при ОА на физическое функционирование и функциональный статус пациентов 65 лет и старше подтвердилась, что свидетельствует о необходимости выявления НБ у пациентов с ОА в рутинной клинической практике. Это приведет к планированию более персонализированной, пациент-ориентированной терапии и позволит улучшить результаты вмешательств у больных старших возрастных групп с ОА.

Планирование терапии ОА у пациентов с НБ

При выявлении НБ у пациентов с ОА подходы к терапии должны предусматривать назначение специфических ле-

карственных средств с доказанной эффективностью в лечении невропатии, таких как габапентин, прегабалин, amitриптилин, дулоксетин [23–29]. Однако не стоит забывать, что использование габапентиноидов для терапии НБ может быть связано с нарушением мобильности и увеличением риска падений у больных старше 60 лет, а amitриптилин способен ухудшать когнитивные функции у пациентов пожилого и старческого возраста. С методологией терапии НБ у пациентов пожилого и старческого возраста можно ознакомиться в клинических рекомендациях Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» [30].

Особое внимание следует уделять базисной терапии ОА, направленной на снижение активности воспаления в структурах сустава. Согласно алгоритму клинических рекомендаций ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) 2019 г., в качестве базисной терапии следует рассматривать хондроитина сульфат и глюкозамин [31]. Накопленные доказательства свидетельствуют о значительном противовоспалительном эффекте этих препаратов, связанном с ингибированием активности ядерного фактора транскрипции NF-κB, отвечающего за экспрессию генов провоспалительных цитокинов [32].

Исследования последних лет показали роль активных форм кислорода (ROS) и воспалительных цитокинов в прогрессировании НБ [33]. Повреждение нервов стимулирует высвобождение воспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин 1β [34]. Кроме того, со-

Таблица 5. Распространенность ГС у пациентов с ОА, %
Table 5. Prevalence of GS in patients with OA, %

ГС	НБ		p
	да (n=520)	нет (n=1766)	
Базовая зависимость в повседневной жизни (n=2286)	81,3	63,6	<0,001
Синдром старческой астении (n=2286)	70,2	62,8	0,002
Недержание мочи (n=2286)	69,4	46,8	<0,001
Вероятная депрессия (n=2267)	68,7	47,8	<0,001
Когнитивные нарушения (n=1956)	66,7	61,8	0,060
Инструментальная зависимость в повседневной жизни (n=2286)	63,5	55,0	0,001
Падения за предшествующий год (n=2283)	50,0	28,4	<0,001
Сенсорный дефицит (любой; n=2285)	26,9	14,6	<0,001
Дефицит слуха (n=2285)	17,9	11,0	<0,001
Дефицит зрения (n=2285)	11,5	4,9	<0,001
Ортостатическая гипотензия (n=2138)	10,3	7,3	0,028
Мальнутриция (n=2286)	9,0	4,1	<0,001
Недержание кала (n=2286)	9,0	3,8	<0,001
Пролежни (n=2286)	5,6	1,6	<0,001

общалось, что NF-κB, который играет ключевую роль в регуляции воспалительного процесса, участвует и в патогенезе НБ [35]. Блокада синтеза воспалительных цитокинов, по-видимому, может смягчать гипералгезию и аллодинию, вызванные повреждением нервов. Интересно, что в недавно опубликованном исследовании [36] на экспериментальных моделях было показано, что хондроитина сульфат уменьшает

НБ, снижая высвобождение провоспалительных и повышая уровень противовоспалительных медиаторов. Хондроитин также продемонстрировал способность уменьшать окислительный стресс и увеличивать количество антиоксидантов, которые важны для нейрогенерации. Следовательно, можно предположить, что базисная терапия хондроитина сульфатом и глюкозамином позволит снизить частоту и тяжесть НБ

Таблица 6. Ассоциации между НБ и ГС (однофакторный регрессионный анализ)
Table 6. Associations between NP and GS (one-way regression analysis)

ГС	n	ОШ	95% ДИ	p
Синдром старческой астении	2286	1,40	1,13–1,72	0,002
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	2286	1,42	1,16–1,74	0,001
Ортостатическая гипотензия	2138	1,47	1,04–2,08	0,029
Дефицит слуха	2285	1,76	1,35–2,31	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	2285	2,15	1,70–2,72	<0,001
Мальнутриция	2286	2,34	1,60–3,42	<0,001
Вероятная депрессия	2267	2,39	1,94–2,94	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	2286	2,50	1,96–3,18	<0,001
Дефицит зрения	2285	2,52	1,78–3,55	<0,001
Недержание кала	2286	2,52	1,71–3,71	<0,001
Падения за предшествующий год	2283	2,53	2,07–3,09	<0,001
Недержание мочи	2286	2,58	2,10–3,18	<0,001
Пролежни	2286	3,54	2,09–5,98	<0,001

Примечание. Зависимая переменная – ГС.

Таблица 7. Ассоциации между НБ и ГС (многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол; n=2122)

Table 7. Associations between NP and GS (multivariate regression analysis adjusted for age and sex; n=2122)

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Возраст (за каждый 1 год)	0,98	0,97–0,99	0,005
Сенсорный дефицит (любой)	1,77	1,35–2,33	<0,001
Вероятная депрессия	1,99	1,58–2,51	<0,001
Падения (за предшествующий год)	2,12	1,71–2,64	<0,001
Недержание мочи	2,12	1,68–2,67	<0,001
Пролезни	2,49	1,33–4,66	0,004

Примечание. Зависимая переменная – НБ.

при ОА, и как минимум уменьшить потребность в габапентиноидах и антидепрессантах.

Хорошо зарекомендовал себя в клинической практике препарат Артра (в настоящее время широко используется и препарат Артра MSM – комбинация хондроитина сульфата, глюкозамина гидрохлорида, метилсульфонилметана, гиалуроновой кислоты). Доказано, что 6-месячный прием ком-

бинации хондроитина сульфата с глюкозамина гидрохлоридом не уступает целекоксибу по обезболивающему эффекту, уменьшению скованности и функциональных нарушений [37].

Кроме того, учитывая достаточно низкую эффективность НПВП при НБ, а также результаты представленного выше исследования, можно рекомендовать терапию комплексными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида (в частности, Артра), как альтернативную обезболивающую стратегию для пациентов с ОА и НБ, особенно имеющих сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания.

Заключение. В настоящем исследовании НБ диагностирована у 22,7% пациентов с ОА в возрасте 65 лет и старше. Такие больные имеют худший функциональный статус и у них чаще диагностируются различные ГС. Это свидетельствует о необходимости выявления НБ у пациентов с ОА старших возрастных групп в рутинной клинической практике, что будет способствовать улучшению результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):3-6. Epub 2019 Oct 14.
- Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1482-90. [Naumov AV, Vorob'eva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Tерапевтический архив*. 2021;93(12):1482-90. (In Russ.)].
- Hana S, Aicha BT, Selim D, et al. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):181-7. doi:10.2174/1573397113666170425150133.
- Johnson M, Collett B, Castro-Lopes J. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *J Pain Res*. 2013 May 22;6:393-401. doi: 10.2147/JPR.S41883. Print 2013.
- Bjorndal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004 Dec 4;329(7478):1317. doi: 10.1136/bmj.38273.626655.63. Epub 2004 Nov 23.
- Bharde S, Saxaria S, Dell'Accio F, Sikan-dar S. Update on pain in arthritis. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021 Jun 1;15(2):99-107. doi: 10.1097/SPC.0000000000000551.
- Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafefeb FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18; 377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
- Demir UG, Demir AN, Toraman NF. Neuropathic pain in knee osteoarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021 Nov 7;61(1):67. doi: 10.1186/s42358-021-00225-0.
- Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jun;10(6):374-80. doi: 10.1038/nrrheum.2014.47. Epub 2014 Apr 1.
- Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*. 2013 May; 154(5):690-9. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.022. Epub 2013 Jan 23.
- Вёрткин АЛ. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9. [Vertkin AL. Comorbidity: history, current understanding, prevention and treatment. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9. (In Russ.)].
- Давыдов ОС, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;(4):5-41. [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2018;(4):5-41. (In Russ.)].
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114 (1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010. Epub 2005 Jan 26.
- Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 1. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". Part 1. *Rossiiskii zhurnal geriatriceskoi meditsiny*. 2020;(1):11-46. (In Russ.)].
- Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(2):115-30. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". Part 2. *Rossiiskii zhurnal geriatriceskoi meditsiny*. 2020;(2):115-30. (In Russ.)].
- Воробьева НМ, Ткачёва ОН, Котовская ЮВ и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):35-43. [Vorob'eva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al. Russian epidemiological study of EUCALYPT: protocol and basic characteristics of participants. *Rossiiskii zhurnal geriatriceskoi meditsiny*. 2021;(1):35-43. (In Russ.)].
- Terry EL, Booker SQ, Cardoso JS, et al. Neuropathic-Like Pain Symptoms in a Community-Dwelling Sample with or at Risk for Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2020 Jan 1;

- 21(1):125-37. doi: 10.1093/pm/pnz112.
18. Van Helvoort EM, Welsing PMJ, Jansen MP, et al. Neuropathic pain in the IMI-APPROACH knee osteoarthritis cohort: prevalence and phenotyping. *RMD Open*. 2021 Dec;7(3):e002025. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002025.
19. Moss P, Benson HA, Will R, Wright A. Patients with knee osteoarthritis who score highly on the PainDETECT questionnaire present with multimodality hyperalgesia, increased pain, and impaired physical function. *Clin J Pain*. 2018 Jan;34(1):15-21. doi: 10.1097/AJP.0000000000000504.
20. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):1-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.008. Epub 2017 Feb 20.
21. Blikman T, Rienstra W, van Raay JJ, et al. Neuropathic-like symptoms and the association with joint-specific function and quality of life in patients with hip and knee osteoarthritis. *PLoS One*. 2018 Jun 14;13(6):e0199165. doi: 10.1371/journal.pone.0199165. eCollection 2018.
22. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, et al. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1786-94. doi: 10.1002/acr.22070.
23. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;3:CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
24. Reisner L. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Pain*. 2011 Mar;12(3 Suppl 1):S21-9. doi: 10.1016/j.jpain.2011.01.001.
25. Oneschuk D, al-Shahri MZ. The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *J Palliat Care*. Fall 2003;19(3):185-7.
26. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6(6):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
27. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Jun;96(6):399-409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x.
28. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7.
29. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017 Nov;63(11):844-52.
30. Ткачева ОН, Наумов АВ, Котовская ЮВ и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(3):275-320. [Tkacheva ON, Naumov AV, Kotovskaya YuV, et al. Chronic pain in elderly and senile patients. Clinical recommendations. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2021;(3):275-320. (In Russ.)].
31. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
32. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB 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. Epub 2016 Sep 7.
33. Kim HK, Park SK, Zhou JL, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain*. 2004 Sep;111(1-2):116-24. doi: 10.1016/j.pain.2004.06.008.
34. Taves S, Berta T, Chen G, Ji RR. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. *Neural Plast*. 2013;2013:753656. doi: 10.1155/2013/753656. Epub 2013 Aug 18.
35. Ma W, Bisby MA. Increased activation of nuclear factor kappa B in rat lumbar dorsal root ganglion neurons following partial sciatic nerve injuries. *Brain Res*. 1998 Jun 29;797(2):243-54. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00380-1.
36. Olaseinde OF, Owoyele BV. Chondroitin sulfate produces antinociception and neuroprotection in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing anti-inflammatory molecules and reducing oxidative stress. *Int J Health Sci (Qassim)*. Sep-Oct 2021;15(5):3-17.
37. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.04.2022/17.05.2022/20.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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 as part of government program "Optimization of diagnosis and management of combined diseases of the musculoskeletal system in elderly and senile patients in order to maintain autonomy" №69.7-2021..

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

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

Воробьева Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-6021-7864>

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

Ткачева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Котовская Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Селезнева Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6623-6815>

Овчарова Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7266-707X>

Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбоишиалгией

Хабиров Ф.А.¹, Рогожин А.А.^{1,2}, Исмагилова А.А.², Сабирова Л.Ф.²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ²Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения биоактивного концентрата мелких морских рыб (Алфлутоп) у пациентов с вертеброгенной люмбоишиалгией (ЛИ).

Пациенты и методы. В исследование включено 30 пациентов со стойкой (более 3 мес) вертеброгенной ЛИ, проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении Республиканского клинического неврологического центра (Казань). Больные были рандомизированы в две группы: 15 пациентов 1-й группы в дополнение к стандартной терапии получали Алфлутоп (2 мл внутримышечно через день, всего 10 инъекций), а 15 пациентов 2-й группы (контроль) – стандартную терапию. Эффективность терапии оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы, опросников Роланда–Морриса и EQ-5D, индекса выраженности и частоты ишиалгии.

Результаты и обсуждение. У пациентов, получавших исследуемый препарат в дополнение к стандартной терапии, отмечены более быстрое уменьшение интенсивности боли, тенденция к снижению индекса выраженности ишиалгии, при этом на протяжении всего наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Заключение. Включение Алфлутопа в традиционную схему стационарного лечения пациентов с вертеброгенной ЛИ позволяет добиться значимо большего снижения интенсивности болевого синдрома через 20 дней и через 2 мес после начала терапии.

Ключевые слова: вертеброгенная люмбоишиалгия; терапия; биоактивный концентрат мелких морских рыб; Алфлутоп; эффективность.

Контакты: Фарит Ахатович Хабиров; faritkhabirov@yandex.ru

Для ссылки: Хабиров ФА, Рогожин АА, Исмагилова АА, Сабирова ЛФ. Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбоишиалгией. Современная ревматология. 2022;16(3):60–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66

An open prospective study of the efficacy and safety of therapy with a bioactive concentrate of small marine fish in patients with vertebrogenic lumboischiagia

Khabirov F.A.¹, Rogozhin A.A.^{1,2}, Ismagilova A.A.², Sabirova L.F.²

¹Kazan State Medical Academy, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan;

²Republican Clinical Neurological Center, Kazan

¹36, Butlerov street, Kazan 420012, Russia; ²13, Vatutina street, Kazan 420021, Russia

Objective: to evaluate efficacy and safety of the use of a bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop) in patients with vertebrogenic sciatica (SC).

Patients and methods. The study included 30 patients with persistent (more than 3 months) vertebrogenic SC who underwent inpatient treatment in the neurological department of the Republican Clinical Neurological Center (Kazan). The patients were randomized into two groups: 15 patients of the 1st group received Alflutop (2 ml intramuscularly every other day, 10 injections in total) in addition to standard therapy, and 15 patients of the 2nd group (control) received standard therapy. The effectiveness of therapy was assessed using a visual analogue scale, Roland-Morris and EQ-5D questionnaires, an index of severity and frequency of sciatica.

Results and discussion. Patients who received the study drug in addition to standard therapy showed a more rapid decrease in pain intensity, a trend towards a decrease in the severity index of sciatica, while no adverse events were recorded during the entire follow-up.

Conclusion. The inclusion of Alflutop in the traditional scheme of inpatient treatment of patients with vertebrogenic SC allows to achieve a significantly greater reduction in the intensity of the pain syndrome after 20 days and 2 months after the start of therapy.

Keywords: *vertebrogenic sciatica; therapy; bioactive concentrate of small marine fish; Alflutop; efficiency.*

Contact: *Farit Akhatovich Khabirov; faritkhabirov@yandex.ru*

For reference: *Khabirov FA, Rogozhin AA, Ismagilova AA, Sabirova LF. An open prospective study of the efficacy and safety of therapy with a bioactive concentrate of small marine fish in patients with vertebrogenic lumboschialgia. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):60–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66*

Лумбоишиалгия (ЛИ) встречается у 13–40% популяции, а ежегодная заболеваемость варьируется от 1 до 5% [1]. Хотя у большинства пациентов ЛИ имеет благоприятное течение, по данным разных исследований, боль сохраняется свыше 6 мес [2]. Самой распространенной причиной ЛИ являются дегенеративно-дистрофические изменения двигательных сегментов позвоночника – остеохондроз, спондилез, спондилоартроз и грыжа межпозвоночного диска (МПД) с компрессией либо раздражением корешка [3–5].

Болевой синдром при ЛИ чаще носит смешанный характер, т. е. является ноцицептивным (за счет возбуждения болевых рецепторов МПД, фасеточных суставов, связок позвоночника, мышц спины и конечности) и невропатическим (за счет возникновения гиперактивности нервной ткани в зоне компрессии или ишемии). Контроль боли – важный компонент лечения ЛИ. Многочисленные терапевтические методы, применяемые в повседневной практике, могут частично облегчать боль, однако далеко не всегда обеспечивают полное восстановление физического состояния пациента. Проспективные наблюдения показывают, что отдаленные результаты консервативного лечения, включающего медикаментозные и физические методы, сопоставимы с исходами естественного течения заболевания [6] и единодушного мнения об эффективности терапевтических стратегий, используемых в настоящее время при боли в нижней части спины (БНС), нет. Поэтому значительный интерес представляет изучение патогенеза ЛИ.

По данным клинко-экспериментальных исследований, в процессах дегенерации МПД и развитии болевых ощущений важную роль играют воспалительные реакции [7, 8]. Наряду с механической компрессией воспалительные изменения МПД могут участвовать в формировании радикулярной боли [9, 10]. Компрессия нервных корешков приводит к тканевому повреждению, вызывая воспалительные реакции, которые могут быть одной из причин возникновения радикулопатии. Процесс дегенерации МПД характеризуется повышением уровня воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 и ИЛ17 [11].

Провоспалительные молекулы секретируются клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца, а также макрофагами, Т-клетками и нейтрофилами. Эти цитокины запускают каскад патофизиологических реакций со стороны клеток МПД, которые стимулируют аутофагию, ускоренное старение и апоптоз. В этом процессе участвуют различные продуцируемые в МПД провоспалительные факторы: ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ8, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ10, хемокины, простагландины. Наиболее изученными среди них являются ФНО α и ИЛ1 [12]. У пациентов с ЛИ выраженность боли коррелировала с концентрацией ИЛ1 в сыворотке ($r=0,834$) и ФНО α как в сыворотке крови ($r=0,629$), так и в биопсийном материале ($r=0,65$) [13].

В настоящее время поиск новых терапевтических мишеней

и, соответственно, новых препаратов для эффективного контроля боли при этой патологии остается весьма актуальным. Одной из молекул, обладающих потенциальным терапевтическим эффектом при хроническом воспалении суставов, является хондроитин сульфат (ХС), который относится к симптоматическим средствам замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). ХС представляет собой гетерогенный класс полисахаридов, что обусловлено наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярной массе. В одном из ранних исследований *in vitro* было показано, что ХС увеличивает содержания РНК в хондроцитах, коррелирующее с повышением синтеза протеогликана и коллагена, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы. Способность ХС угнетать эластазу нарастает с увеличением молекулярной массы и количества сульфатированных N-ацетилгалактозаминных остатков во 2-м, 4-м и 6-м положениях [14].

Имеется большое число исследований клинической эффективности и безопасности SYSADOA при хронической суставной боли [15–17]. Эффективность ХС при остеоартрите (ОА) была оценена в Кокрановском метаанализе: продемонстрировано снижение интенсивности боли при равном или меньшем числе нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с плацебо [18]. В 2018 г. проведен метаанализ, включавший 26 статей, содержащих данные 30 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В этих РКИ участвовали пациенты с первичным ОА тазобедренного и/или коленного сустава с клиническим и/или рентгенологическим диагнозом. На фоне терапии как минимум двумя из следующих пероральных препаратов: глюкозамин, ХС или их комбинацией по сравнению с плацебо изучались такие параметры, как боль, функция, скованность и НЯ. По данным метаанализа, ХС показал лучший обезболивающий эффект при сопоставлении с плацебо (для оценки величины эффекта использовалась стандартизованная разница средних, которая в данном случае была равна $-0,540$; 95% доверительный интервал, ДИ от $-0,900$ до $-0,178$), глюкозамин не имел существенного преимущества перед плацебо (величина эффекта $-0,263$; 95% ДИ от $-0,635$ до $0,113$). Комбинация глюкозамина с ХС также не превосходила по эффективности плацебо (величина эффекта $1,980$; 95% ДИ от $-0,740$ до $4,700$). В целом сравнительная оценка ХС и плацебо показала, что ХС может облегчать боль и улучшать функцию. В то же время глюкозамин имел преимущество перед плацебо только по влиянию на функциональный статус [19].

Препарат Алфлутоп, представляет собой оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат из четырех видов мелких морских рыб (БКММР). В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматан-сульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (натрий, калий,

кальций, магний, железо, медь, цинк), необходимые для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом.

Препарат оказывает многокомпонентное действие: влияет на метаболизм хондроцитов, стимулируя синтез макромолекул матрикса, что подтверждается иммуноферментным анализом внеклеточных уровней агрекана и агреканызы. Он также увеличивает содержание агрекана на 60,49% и одновременно снижает уровень внеклеточной агреканызы на 26,71%. Препарат обладает антигиалуронидазной активностью и стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, повышая ее уровень в синовиальной жидкости на 70% [20]. Отмечен антиоксидантный эффект препарата: уменьшение содержания внутриклеточного супероксид аниона на 31% и пероксида водорода на 50% [21]. Кроме того, он обладает способностью уменьшать выраженность синовита и боли, подавляя внеклеточное высвобождение ИЛ6 на 24% и ИЛ8 на 45% [22].

Алфлутоп вводится внутримышечно (в/м) и внутрисуставно (в/с). Для получения более быстрого эффекта эти способы введения можно сочетать [23, 24]. Благодаря комплексному действию препарат можно использовать у пациентов с вертеброгенной ЛИ. Известно, что у 15–45% пациентов БНС обусловлена фасеточным синдромом [25]. О.С. Левин и соавт. [26] в плацебо-контролируемом исследовании эффективности Алфлутопа у пациентов с вертеброгенной ЛИ продемонстрировали также возможность паравертебрального (п/в) введения препарата.

Цель настоящей работы — оценка эффективности и безопасности в/м введения Алфлутопа при вертеброгенной ЛИ.

Пациенты и методы. В открытое проспективное РКИ было включено 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин), госпитализированных в неврологическое отделение Республиканского клинического неврологического центра (Казань) в связи со стойкой (более 3 мес) вертеброгенной ЛИ. Все больные получали терапию в соответствии с используемым в клинике стандартом [27]: нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (диклофенак по 100 мг/сут или кетопрофен по 150 мг/сут), лечебную физкультуру, физиолечение (магнитотерапия на пояснично-крестцовую область, синусоидальные модулированные токи и инактивация миофасциальных триггерных точек в большой и средней ягодичной мышцах, собственных мышцах спины методом локальной инъекционной терапии с применением 0,5% раствора новокаина либо 1% раствора лидокаина). Оценка изучаемых параметров проводилась во время 4 визитов. Визит 1 соответствовал 1-му дню госпитализации, визит 2 — 20-му дню (± 1 день) терапии (завершение лечения). Визит 3 проходил заочно, через 60 дней (± 3 дня) после начала лечения: по телефону пациента просили оценить интенсивность боли в

поясничной области по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). На заключительный визит 4, на 90-й (± 3) день, пациентов приглашали для очного обследования.

В ходе трех очных визитов оценивали: неврологический статус; интенсивность боли по ВАШ; индекс активности боли в поясничном отделе (Sciatica Bothersomeness Index, SBI), состоящий из индекса частоты и индекса выраженности ишиалгии; степень ограничения повседневной активности по опроснику Роланда—Морриса и опроснику качества жизни EQ-5D (European Quality of Life Instrument). На момент визита 3 определяли только интенсивность боли в поясничной области по ВАШ. При исследовании мышечной силы использовали 6-балльную шкалу Совета по медицинским исследованиям Великобритании (Medical Research Council Weakness Scale, MRC). Также при каждом визите собирали информацию о возможных НЯ.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет; наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, подтвержденное при магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии; наличие результатов КТ или МРТ, проводившейся не более 2 лет назад; наличие боли в области пояснично-крестцового отдела длительностью более 3 мес (сопутствующий болевой синдром другой локализации, и/или ОА, и/или остеохондроз не являлись критерием невключения); наличие стабильной клинической картины заболевания (отсутствие прогрессирования и новых симптомов за последние 3 мес); оценка боли по ВАШ > 40 мм; отсутствие противопоказаний к в/м введению препаратов; отсутствие указаний в анамнезе на непереносимость препарата; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: применение SYSADOA в течение последних 3 мес; введение глюкокортикоидов за 1 мес до начала исследования; соматические заболевания в стадии декомпенсации; органические заболевания нервной системы, психические заболевания; травмы головного мозга и позвоночника в анамнезе; секвестрированные грыжи в анамнезе или выявленные на этапе скрининга; нефиксированный спондилолистез > 5 мм; склонность к кровоточивости, тромбофлебит в анамнезе; применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия; беременность или лактация; перенесенные хирургические вмешательства на позвоночнике; другие состояния, которые делают участие пациента в исследовании невозможным (по мнению врача).

Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы: 15 пациентов 1-й группы в дополнение к стандартной терапии получали Алфлутоп (2 мл в/м через день, всего 10 инъекций), а 15 пациентов 2-й группы (контроль) — стандартную терапию. Группы пациентов не различались по полу, возрасту и антропометрическим показателям (табл. 1).

Статистический анализ проводился с помощью программ Excel и Origin.

Для оценки межгрупповых демографических различий использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера, для оценки межгрупповых различий по антропометрическим показателям — Критерий Манна—Уитни. Для анализа внутригрупповой динамики боли по ВАШ,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЛИ
Table 1. Characteristics of patients with SC

Показатель	Значение	
	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)
Пол, мужчины/женщины, n (%)	13 (87)/2 (13)	9 (60)/6 (40)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [51; 61]	56 [44; 59]
Рост, см, Me [25-й; 75-й перцентили]	173 [165; 174]	164 [164; 175]
Масса тела, кг, Me [25-й; 75-й перцентили]	81 [65; 94]	78 [67; 85]

счета по опроснику Роланда–Морриса, индекса частоты и выраженности ишиалгии, качества жизни по EQ-5D применялся критерий Фридмана. Межгрупповой анализ боли по ВАШ, индекса выраженности ишиалгии (SBI) выполняли с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони; сравнение индекса частоты и выраженности ишиалгии, качества жизни по EQ-5D и данных по опроснику Роланда–Морриса – с помощью критерия Фридмана и критерия Манна–Уитни. Данные по гендерному составу групп представлены в процентах; по возрасту, антропометрическим показателям, интенсивности боли по ВАШ, оценке качества жизни по EQ-5D, индексу SBI (частота и выраженность ЛИ) и опроснику Роланда–Морриса – как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]); для построения графиков по абсолютным значениям шкал и опросников (по визитам) использованы соответствующие визитам значения медиан показателей. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр» (протокол заседания №3/2 от 25.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Основной жалобой пациентов была боль в поясничном отделе позвоночника с распространением в ягодицу, далее по задней или заднебоковой поверхности бедра и голени. Боль носила механический характер – усиливалась при ходьбе, наклонах, поворотах в кровати и облегчалась в покое. Также все пациенты при описании боли использовали дескрипторы невропатической боли («колющая», «жгучая», «стреляющая»), указывали на чувство «онемения» в ноге. При этом не отмечалось клинических признаков центральной сенситизации (симметричной, блуждающей, широко распространенной боли, аллодинии или гипералгезии, выходящих за предполагаемые границы боли). У части пациентов имелись легко выраженные (≥ 4 балла по шкале MRC) парезы разгибания либо сгибания стопы.

Интенсивность боли по ВАШ к

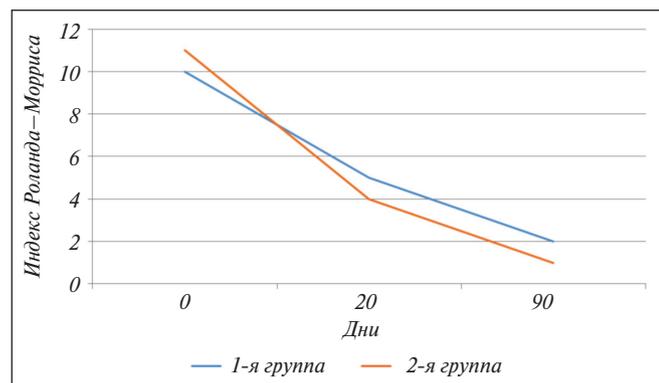


Рис. 2. Динамика индекса Роланда–Морриса у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 2. Dynamics of the Roland-Morris index in patients of the 1st and 2nd groups

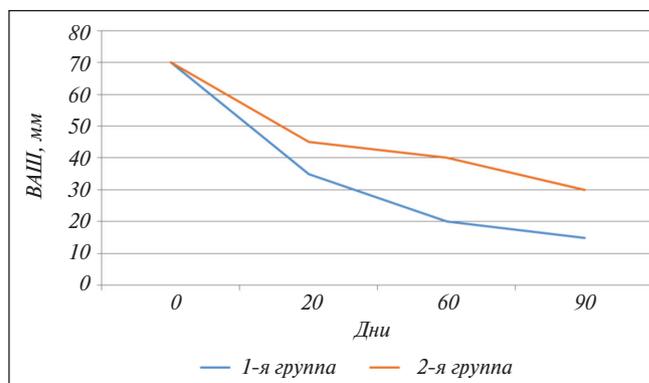


Рис. 1. Динамика боли у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 1. Dynamics of pain in patients of the 1st and 2nd groups

началу терапии в 1-й и 2-й группах не различалась: медиана боли составляла 70 мм. При этом одинаковое число пациентов обеих групп испытывали умеренную (от 45 до 74 мм) и сильную (от 75 до 100 мм) боль (разделение боли на умеренную и сильную проведено в соответствии с рекомендациям G.A. Hawker и соавт. [28]).

К окончанию исследования отмечалось снижение интенсивности боли в обеих группах, которое было наиболее заметным в группе исследуемого препарата (рис. 1–3). К визитам 2 и 3, т. е. на 20-й (завершение терапии) и 60-й (± 3 дня) дни после начала лечения, у пациентов, получавших БКММР, интенсивность боли была значимо ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ у пациентов с ЛИ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of pain according to VAS in patients with SC, Me [25th; 75th percentile]

Визит	Интенсивность боли по ВАШ, мм		p
	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)	
1 (исходный)	70 [60; 80]	70 [70; 80]	>0,05
2 (20-й день)	35 [20; 40]	45 [40; 60]	<0,05
3 (60-й день)	20 [0; 30]	40 [30; 40]	<0,05
4 (90-й день)	15 [10; 35]	30 [10; 30]	>0,05

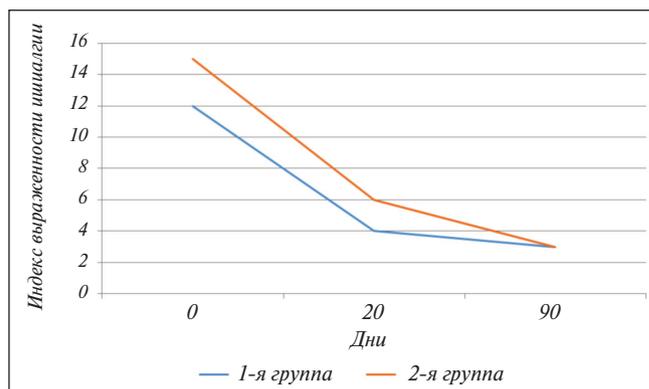


Рис. 3. Динамика индекса выраженности ишиалгии у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 3. Dynamics of the sciatica severity index in patients of the 1st and 2nd groups

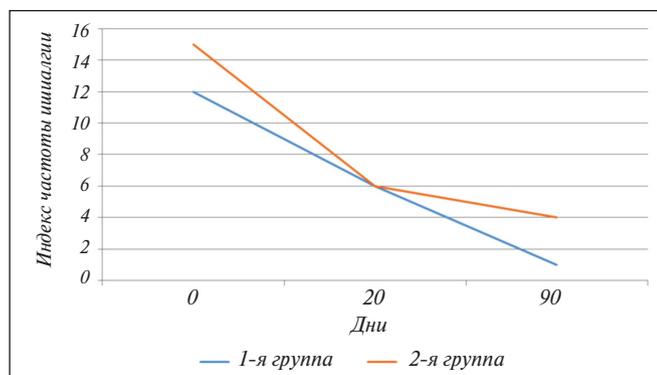


Рис. 4. Динамика индекса частоты ишиалгии у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 4. Dynamics of the sciatica frequency index in patients of the 1st and 2nd groups

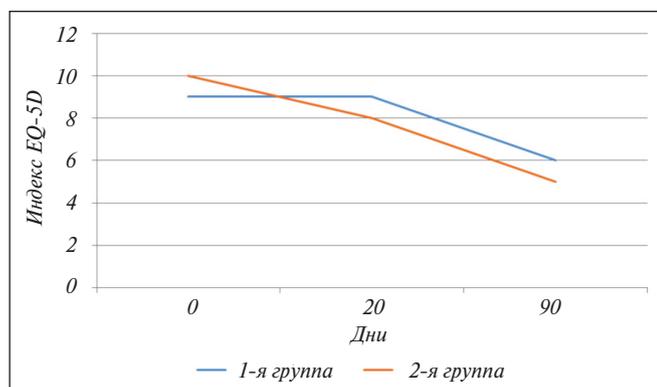


Рис. 5. Динамика индекса EQ-5D у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 5. Dynamics of the EQ-5D index in patients of the 1st and 2nd groups

При этом к моменту последней инъекции исследуемого препарата (20-й день лечения) сильную боль не испытывал ни один пациент в двух группах, на умеренную боль указали 67% участников 2-й группы и только 7% больных 1-й группы. Через 60 дней после начала исследования об отсутствии боли сообщили 26% пациентов 1-й группы и 7% больных 2-й группы.

Исходно у пациентов обеих групп отмечалось выраженное нарушение жизнедеятельности по данным опросника Роланда–Морриса. Медиана счета в группе исследуемого препарата составила 10 баллов, в контрольной группе – 11 баллов. Через 20 дней констатируется улучшение: в группе исследуемого препарата и в контрольной группе счет значительно снизился до 5 и 4 баллов соответственно. Через 90 дней медиана счета по опроснику Роланда–Морриса в 1-й группе составила 2 балла, а во 2-й группе – 1 балл. Значимых межгрупповых различий через 20 и 90 дней после начала терапии не наблюдалось (см. рис. 2).

На момент визита 1 медиана выраженности ишиалгии оценивалась в 12 баллов в группе исследуемого препарата и в 15 баллов в контрольной группе. После 20 дней терапии выраженность ишиалгии значительно снизилась в обеих группах и равнялась 4 и 6 баллам соответственно. В 1-й группе положительная динамика была несколько более выраженной, но различия не достигали статистической значимости. К 90-му дню медиана выраженности ишиалгии составила

3 балла в обеих группах. При этом на протяжении исследования не зарегистрировано значимых межгрупповых различий (см. рис. 3).

К началу лечения медиана индекса частоты ишиалгии (по шкале SBI) в группе исследуемого препарата составила 12, а в контрольной группе – 15 баллов. После 20 дней терапии в обеих группах она значительно снизилась до 6 баллов. Через 90 дней после начала лечения медиана индекса частоты ишиалгии составила 1 балл в группе исследуемого препарата и 4 балла в контрольной группе. Значимых межгрупповых различий не выявлено (рис. 4).

Пациенты обеих групп к началу терапии указывали на ухудшение качества жизни: в 1-й группе медиана EQ-5D достигала 9 баллов, а во 2-й группе – 10 баллов. В 1-й и 2-й группах через 90 дней после начала терапии качество жизни значительно улучшилось, и медиана индекса EQ-5D составила 6 и 5 баллов соответственно. Различий в динамике качества жизни между группами не отмечено (рис. 5).

Обсуждение. Болевой синдром при вертеброгенной ЛИ характеризуется более длительным течением по сравнению с люмбагией, что может приводить к астенизации пациентов и ухудшению комплаентности [29]. Задача быстрого уменьшения боли затрудняется из-за недостаточного эффекта НПВП и роста числа НЯ при их длительном применении. На практике снижение интенсивности боли дает пациенту возможность начать занятия лечебной физкультурой, он активнее вовлекается в лечебный процесс, у него появляется уверенность в правильном выборе терапевтической тактики, что крайне важно для купирования проявлений поражения двигательных сегментов позвоночника.

За время использования Алфлутопа было проведено 10 клинических испытаний (КИ), в которых его эффективность оценивалась у 1397 пациентов с диагнозами «остеохондроз», «вертеброгенная люмбоишиалгия», «цервикобрахиалгия», «боль в спине», т. е. с патологией, которая может быть отнесена к НБС [30].

Помимо классической схемы курсового в/м введения, в ряде КИ изучались п/в или комбинированное использование этого препарата при НБС и даже его применение в рамках авторской методики лечения НБС (внутридисковое введение).

О непосредственном эффекте курса в/м инъекций Алфлутопа у пациентов с НБС свидетельствуют данные КИ, в которых показано снижение интенсивности боли на 43,2–72,9% (в среднем на 61,2%). Особый интерес представляет двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, выполненное в соответствии со стандартами доказательной медицины и ставшее подтверждением эффективности и безопасности БКММР при НБС [25]. В этой работе 83 больных с ЛИ получали Алфлутоп в/м по 1,0 мл №20 или п/в (в четыре точки по 0,25 мл №5), причем каждую из групп активной терапии сравнивали с соответствующей контрольной группой (в/м или п/в инъекций физиологического раствора). Проводилась оценка параметров, определяющих состояние пациентов с ЛИ. Применение исследуемого препарата в виде как в/м, так и п/в инъекций имело значимое преимущество по сравнению с плацебо. Так, число больных с хорошим или умеренным эффектом составило в группах активной терапии 61 и 69%, в группах контроля – 40 и 49% соответственно ($p < 0,05$). Эффект исследуемого препарата развивался сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в первые 3 мес. Сравнение в/м и п/в введения Алфлу-

топа показало, что второй метод обеспечивает более быстрое улучшение, однако после 3 мес наблюдения различия в эффективности оказались статистически незначимыми. Таким образом, по отдаленным результатам терапии п/в и в/м введения препарата было сопоставимым.

В масштабном КИ (n=600), посвященном сравнению эффективности короткого курса в/м инъекций Алфлутопа (№10) и аналогичных курсов других SYSADOA для парентерального применения (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и остеохондрина), БКММР значимо превосходил препараты контроля по частоте купирования боли (снижение до <30 мм по ВАШ) [31].

В другом КИ эффективность курса в/м инъекций Алфлутопа (1,0 мл №20) в комбинации с приемом НПВП сравнялась с результатом использования только НПВП (мелоксикам 7,5 мг) у пациентов с НБС. Через 3 мес после начала терапии было отмечено статистически значимое преимущество БКММР в отношении купирования боли, улучшения функции (индекс Роланда–Морриса), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (SBI), признаков невропатической боли (по опроснику Douleur Neuropathique 4 questions, DN4) и потребности в приеме НПВП [32].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что добавление исследуемого препарата к стандартной терапии, проводимой в стационаре, позволяет к моменту выписки (на 20-й день) добиваться существенного улучшения результатов лечения. Стандартизированный многокомпонентный раствор Алфлутопа выпускается в строгом соответствии с технологией «Биотехнос» с контролем на всех этапах производства. Благодаря синергизму компонентов препарата создается клинический эффект, доказанный в ходе хорошо организованных КИ.

Отсутствие различий в интенсивности боли, счете по опросникам Роланда–Морриса и EQ-5D, индексах частоты и выраженности ишиалгии через 3 мес после начала терапии, на наш взгляд, объясняется тем, что в наблюдательном исследовании пациенты чаще, чем в реальной жизни, контактируют с лечащим врачом, который мотивирует их к соблюдению рекомендаций по двигательному режиму и помогает при возникновении каких-либо вопросов. Это значительно повышает комплаентность больных и, как следствие, может привести к улучшению результатов даже у пациентов, которые не получали исследуемый препарат, в частности Алфлутоп.

Таким образом, различия в интенсивности боли на 20-й и 60-й дни наблюдения должны коррелировать со степенью выраженности ЛИ, однако мы не наблюдали значимо большего снижения частоты и выраженности ЛИ у пациентов, получавших Алфлутоп. Это связано с отсутствием положительного влияния на корешковую боль и воздействием в основном на боль в пояснице, главными источниками которой являются МПД и фасеточные суставы.

Оценка качества жизни по EQ-5D также не выявила различий, что может объясняться тем, что корешковая боль, являясь невропатической, несмотря на невысокую интенсивность, ухудшает качество жизни пациента в большей степени, чем ноцицептивная боль из структур позвоночно-двигательного сегмента.

Заключение. Включение препарата Алфлутоп в традиционную схему стационарного лечения пациентов с вертеброгенной ЛИ позволяет добиться значимо более выраженного уменьшения интенсивности болевого синдрома через 20 дней и через 2 мес после начала терапии. Препарат характеризовался хорошей переносимостью и отсутствием НЯ на протяжении всего наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med.* 1988 Feb 4;318(5):291-300. doi: 10.1056/NEJM198802043180506.
- Jia H, Lubetkin EI, Barile JP, et al. Quality-adjusted Life Years (QALY) for 15 Chronic Conditions and Combinations of Conditions Among US Adults Aged 65 and Older. *Med Care.* 2018 Aug;56(8):740-6. doi: 10.1097/MLR.0000000000000943.
- Stafford MA, Peng P, Hill DA. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br J Anaesth.* 2007 Oct;99(4):461-73. doi: 10.1093/bja/aem238. Epub 2007 Aug 17.
- Попелянский ЯЮ. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Том 2. Казань: Медицина; 1997. 488 с. [Popelyanskii YaYu. *Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya). Tom 2* [Orthopedic neurology (vertebroneurology). Volume 2]. Kazan': Meditsina; 1997. 488 p.]
- Хабиров ФА, Хабирова ЮФ. Клиническая вертеброневрология. 5-е изд. Казань: Медицина; 2021. 772 с. [Khabirov FA, Khabirova YuF. *Klinicheskaya vertebronevrologiya. 5-e izd* [Clinical vertebroneurology. 5th ed.]. Kazan': Meditsina; 2021. 772 p.]
- Luijsterburg PA, Verhagen AP, Ostelo RW, et al. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J.* 2007 Jul;16(7):881-99. doi: 10.1007/s00586-007-0367-1. Epub 2007 Apr 6.
- Boden SD, Davis DO, Dina TS, et al. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am.* 1990 Mar;72(3):403-8.
- Schroeder M, Viezens L, Schaefer C, et al. Chemokine profile of disc degeneration with acute or chronic pain. *J Neurosurg Spine.* 2013 May;18(5):496-503. doi: 10.3171/2013.1.SPINE12483. Epub 2013 Mar 8.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 2;147(7):478-91. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
- Van Boxem K, Cheng J, Patijn J, et al. Lumbosacral radicular pain. *Pain Pract.* Jul-Aug 2010;10(4):339-58. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00370.x. Epub 2010 May 17.
- Park JY, Kuh SU, Park HS, Kim KS. Comparative expression of matrix-associated genes and inflammatory cytokines-associated genes according to disc degeneration: analysis of living human nucleus pulposus. *J Spinal Disord Tech.* 2011 Aug;24(6):352-7. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181fee4df.
- Shamji MF, Setton LA, Jarvis W, et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum.* 2010 Jul;62(7):1974-82. doi: 10.1002/art.27444.
- Jungen MJ, ter Meulen BC, van Osch T, et al. Inflammatory biomarkers in patients with sciatica: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Apr 9;20(1):156. doi: 10.1186/s12891-019-2541-0.
- Volpi N. Inhibition of human leukocyte elastase activity by chondroitin sulfates. *Chem Biol Interact.* 1997 Aug 1;105(3):157-67. doi: 10.1016/s0009-2797(97)00045-8.
- Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med.* 1999 Feb; 164(2):85-91.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosami-

- ne for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
17. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
18. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
19. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
20. Гроппа Л, Мынзату И, Карасова М и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20-2. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. The effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20-2. (In Russ.)].
21. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop Modulates "In Vitro" Relevant Mechanisms Of Osteoarthritic Pathology. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences*. 2017;6(1):82-99.
22. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Sea Fish Extract in an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018;27(1):23-31
23. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
24. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;15(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;15(1):67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
25. Peh W. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J*. Jan-Mar 2011;7(1):e4. doi: 10.2349/bijj.7.1.e4. Epub 2011 Jan 1.
26. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3. [Levin OS, Olyunin DY, Golubeva LV. The effectiveness of Alflutop in chronic vertebral lumbagoishalgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.)].
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. №653н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при дегенеративных заболеваниях позвоночника и спинного мозга». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 653n dated November 7, 2012 "On approval of the standard of specialized medical care for degenerative diseases of the spine and spinal cord"].
28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543.
29. Kipping K, Maier C, Bussemas HH, Schwarzer A. Medication compliance in patients with chronic pain. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):81-94.
30. Каратеев АЕ Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-24. [Karateev AE Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
31. Ковальчук ВВ. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. Русский медицинский журнал. 2014;(10):777-9. [Koval'chuk VV. Primenenie The use of the drug Alflutop as an opportunity to increase the effectiveness of traditional therapy for patients suffering from back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(10):777-9. (In Russ.)].
32. Живолупов СА, Данилов АБ, Баранцевич ЕР и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. [Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of the drug Alflutop in the treatment of pain syndrome in the lower back. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.04.2022/27.05.2022/30.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The paper has been sponsored by Biotechnos. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хабиров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Рогожин А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7671-901X>

Исмагилова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5353-4864>
Сабирова Л.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-8324-0952>

Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID

Сарвилина И.В.¹, Дыдыкина И.С.², Лиля А.М.³

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности парентеральной формы фармацевтического хондроитина сульфата (ХС) при нейроиммунном поражении суставов у пациентов с ранним остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) в условиях long COVID.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование, продолжительность которого составила 50 дней активной контролируемой терапии. В исследование включено 82 пациента (возраст 57–63 года, мужчин – 29, женщин – 53) с клиническими симптомами раннего ОА КС на фоне подтвержденного long COVID 2-го типа (персистенция симптомов 4–12 нед после инфицирования SARS-CoV2). Диагноз ОА установлен в соответствии с обновленными классификационными критериями раннего ОА КС (2018).

Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа – основная (n=42) и 2-я группа – контрольная (n=40). Пациенты обеих групп принимали целекоксиб в дозе 200 мг с возможностью уменьшения дозы до 100 мг или полной отмены препарата при необходимости. Пациенты 1-й группы дополнительно получали парентеральную форму ХС (Хондрогард®) раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения, 100 мг/мл). Исходно (1-й день) и на 50-й день исследования у всех пациентов оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), степень функциональной недостаточности (ФН) суставов по индексу Лекена, проводили УЗИ КС, исследовали уровни СРБ, D-димера, фибриногена, интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ6. Наличие SARS-CoV2 определяли методом полимеразной цепной реакции в соскобе со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки, проводили качественный протеомный анализ (1-2DE, MALDI-TOF/TOF-MS, база данных PathCards). Безопасность терапии оценивали по шкалам ВОЗ и Наранжо.

Результаты и обсуждение. Установлено, что терапия ХС хорошо переносилась и сопровождалась значимым уменьшением интенсивности боли по ВАШ (U-test=5,71; p<0,0001), ФН по шкале Лекена (U-test=6,32; p<0,0001), проявлений синовита и тендинита в группе, получавшей ХС и целекоксиб, по сравнению с группой контроля. На фоне лечения ХС отмечено статистически значимое (p<0,0001) снижение уровня провоспалительных маркеров в сыворотке крови (СРБ, ИЛ6, ИЛ1β), D-димера и фибриногена. Протеомный анализ показал уменьшение в сыворотке крови пациентов 1-й группы содержания зотаксина 1, ИЛ8, ИЛ15, интерферона индуцибельного белка 10 при увеличении экспрессии фактора роста нервных волокон, антагониста рецептора ИЛ1.

Заключение. Применение фармацевтического ХС в парентеральной форме в сочетании с пероральным целекоксибом у пациентов с ранним ОА КС, клинические признаки которого манифестировали после инфицирования SARS-CoV2 и сохранялись в условиях long COVID, способствовало уменьшению выраженности боли и скованности в КС, а также улучшению функциональных возможностей.

Ключевые слова: остеоартрит; long COVID; хондроитина сульфат; Хондрогард.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID. Современная ревматология. 2022;16(3):67–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74

Current possibilities of pharmacological correction of neuroimmune joint damage in patients with knee osteoarthritis in long COVID conditions

Sarvilina I.V.¹, Dydykina I.S.², Lila A.M.³

¹LLC "Medical Center" Novomeditina", Rostov-on-Don; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
¹74, Socialisticheskaya street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the parenteral form of pharmaceutical chondroitin sulfate (CS) in neuroimmune joint damage in patients with early knee osteoarthritis (OA) in long COVID.

Patients and methods. An open prospective controlled randomized study was conducted, its duration was 50 days of active controlled therapy. The study included 82 patients (age 57–63 years, men – 29, women – 53) with clinical symptoms of early knee OA and confirmed long COVID type 2 (persistence of symptoms 4–12 weeks after infection with SARS-CoV2). The diagnosis of OA was established in accordance with the updated classification criteria for early knee OA (2018).

Patients were randomized into two groups: group 1 – the main group (n=42) and group 2 – control group (n=40). Patients in both groups received celecoxib at a dose of 200 mg with the possibility of reducing the dose to 100 mg or completely discontinuing the drug if necessary. Patients of the 1st group additionally received a parenteral form of CS (Chondroguard® solution for intramuscular and intraarticular administration, 100 mg/ml). At baseline (Day 1) and on the 50th day of the study, pain intensity was assessed in all patients using a visual analogue scale (VAS), the degree of functional impairment (FI) of the joints according to the Lequesne index, ultrasound of the knee joint was performed, CRP, D-dimer, fibrinogen, interleukin (IL) 1 β , IL6 levels were studied. The presence of SARS-CoV2 was determined by polymerase chain reaction in scrapings from the mucous membrane of the nasal cavity and oropharynx, and a qualitative proteomic analysis was performed (1-2DE, MALDI-TOF/TOF-MS, PathCards database). The safety of therapy was assessed using the WHO and Naranjo scales.

Results and discussion. It was established that CS therapy was well tolerated and was accompanied by a significant decrease in pain intensity according to VAS (U-test=5.71; p<0.0001), in FI according to the Lequesne scale (U-test=6.32; p<0.0001), in manifestations of synovitis and tendinitis in the group treated with CS and celecoxib, compared with the control group. During the treatment by CS a statistically significant (p<0.0001) decrease in the level of pro-inflammatory markers in the blood serum (CRP, IL6, IL1 β), D-dimer and fibrinogen was noted. Proteomic analysis showed a decrease in the blood serum of patients of the 1st group of eotaxin 1, IL8, IL15, interferon γ inducible protein 10 levels, and an increase in the expression of nerve fiber growth factor β , an antagonist of the IL1 receptor.

Conclusion. The use of pharmaceutical parenteral CS in combination with oral celecoxib in patients with early OA of the knee joint, the clinical signs of which manifested after infection with SARS-CoV2 and persisted in long COVID conditions, contributed to a decrease in the severity of pain and stiffness in the knee joint, as well as improved functional capabilities.

Keywords: osteoarthritis; long COVID; chondroitin sulfate; Chondroguard.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Dydykina IS, Lila AM. Current possibilities of pharmacological correction of neuroimmune joint damage in patients with knee osteoarthritis in long COVID conditions. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3): 67–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74.

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, оказывающее негативное влияние на здоровье пациента и систему здравоохранения в целом. Частота ОА в разных регионах мира колеблется от 13,6 до 41,7%. Поражение крупных суставов (коленного – КС – и тазобедренного) – самая распространенная форма ОА. В России в общей структуре ревматических заболеваний (РЗ) на ОА приходится 45–49%, а первичная заболеваемость неуклонно увеличивается [1]. Среди лиц 65 лет и старше почти 45% женщин имеют симптомы и 70% – рентгенологические признаки ОА. Постоянная боль в суставах примерно в 25% случаев приводит к потере повседневной активности.

Боль при ОА – самый изнуряющий симптом, который существенно влияет на качество жизни пациентов [2, 3]. Сегодня патогенез заболевания рассматривают не просто как дегенерацию суставного хряща, а как воспалительное повреждение, затрагивающее все структуры сустава: хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связки, капсулу, мышцы [4]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что персистирующее низкоинтенсивное системное воспаление – важный фактор риска развития ОА наряду с избыточной массой тела и ожирением, недостаточной физической активностью, женским полом [5, 6].

С 2005 г. в отечественной литературе стал использоваться термин «нейроревматология», выделению которого способствовали изучение неврологических и психических проявлений РЗ и разработка подходов к их диагностике и лечению [7, 8]. За рубежом понятие «neuro-rheumatology» появилось в 2020–2021 гг. [9] на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая сопровождается выраженной полиорганной патологией, в том числе поражением суставов

[10], а также гипервоспалением [11]. При COVID-19 гипервоспаление связано со значительной активацией цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, повышенной продукцией белков острой фазы: ферритина, СРБ, интерлейкина (ИЛ) 6 и др., аутоиммунными реакциями. Этот неконтролируемый иммунный ответ может приводить к повреждению разных органов, включая центральную нервную систему (ЦНС) и суставы [6]. Сходные воспалительные реакции, но низкой степени интенсивности наблюдаются при ОА [4].

Неврологические осложнения COVID-19 часто регистрируются у пациентов с хроническими заболеваниями и тяжелым течением коронавирусной инфекции. Например, частота поражения ЦНС при COVID-19, протекающем на фоне РЗ, составляет 40–70% [12].

Ослабление репаративного ответа на повреждение, усиление чувствительности к катаболическим стимулам лежат в основе хронического воспаления, ассоциированного с возрастом, старением костной ткани и повышением ее хрупкости, повреждением хряща, возникновением боли в суставах, мышцах, гиповитаминозом D, дефицитом кальция, когнитивными и сердечно-сосудистыми нарушениями. Эти процессы наблюдаются при COVID-19 и являются триггером различных клинических проявлений, в том числе раннего ОА или фенотипа, подобного ОА. В ряде работ выявлены схожие механизмы воздействия SARS-CoV-2 и ОА на эндотелий, жировую ткань и функцию нейронов, которые также обуславливают ускоренный процесс старения организма [13]. Широко известно, что любые нарушения иммунной системы влекут за собой изменение функции эндокринной, нервной и других систем. Нейроиммунное воспаление рассматривается как

одно из звеньев патогенеза многих хронических воспалительных заболеваний, включая ОА.

В настоящее время при лечении ОА используется мультимодальный подход с применением немедикаментозных (физиотерапия, ортезы, контроль массы тела, лечебная физкультура) и медикаментозных средств. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто назначаемым при ОА лекарственным средствам. Однако их применение связано с высоким риском развития побочных эффектов, особенно у лиц старшего возраста. В связи с этим представляется актуальным поиск дополнительных методов лечения, способных облегчить боль и обеспечить хорошую переносимость и безопасность терапии [14].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность парентеральной формы фармацевтического хондроитина сульфата (ХС) в составе препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного (в/м) и внутрисуставного (в/с) введения¹, у пациентов с ранним ОА КС, клинические признаки которого проявились в условиях long COVID.

Пациенты и методы. Дизайн исследования. На базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва) и ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону) проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола старше 18 лет с подтвержденным long COVID 2-го типа (персистенция симптомов 4–12 нед после инфицирования SARS-CoV2) и клиническими признаками раннего ОА КС, интенсивность которых увеличивалась на фоне инфекции и сохранялась после ее разрешения, не получавшие терапию боли на протяжении минимум 10 дней до включения в исследование; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз раннего ОА КС был установлен на основании обновленных классификационных критериев раннего ОА, представленных F.P. Luyten и соавт. [15] на рабочем совещании IEKO (International Early Knee Osteoarthritis work-shop) в 2018 г.

Критерии не включения: наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, болезней крови, психических расстройств, умеренных и тяжелых когнитивных нарушений, болезни Паркинсона, обострений сердечно-сосудистых заболеваний, высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин), декомпенсированного сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы, печеночной недостаточности, старческой астении, гипергидратации, жалоб на диспепсию, обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год, хронического эрозивного гастрита; перенесенный до включения в исследование и продолжавшийся более 6 мес COVID-19; кровотечения и склонность к кровоточивости, тромбозам; беременность и период лактации; терапия на момент включения в исследование пероральными формами ХС и/или глюкозамина, диациреина, неомыляемыми соединениями авокадо и сои; индивидуальная непереносимость ХС и целекоксиба; участие в другом клиническом исследовании препаратов из группы симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), НПВП, диациреина, неомыляемых соединений авокадо и сои; административные причины.

Исследуемая популяция. В исследование включено 82 пациента (возраст – 57–63 года, мужчин – 29, женщин – 53), которые были распределены в две группы: 1-я группа – основная (n=42), 2-я группа – контрольная (n=40). Пациенты обеих групп получали целекоксиб в дозе 200 мг/сут с возможностью уменьшения дозы до 100 мг/сут или полной отмены препарата при необходимости. Пациентам 1-й группы дополнительно назначали парентеральную форму ХС (Хондрогард® раствор для в/м и в/с введения, 100 мг/мл): первые 3 инъекции – в/м через день в дозе 100 мг/сут; при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, – в/м через день 200 мг/сут, на курс – 25 инъекций. Продолжительность исследования составила 50 дней активной контролируемой терапии.

Визиты и методы регистрации исходов. Интенсивность боли в КС определяли по ВАШ, тяжесть функциональных нарушений (ФН) суставов – по индексу Лекена. Безопасность терапии оценивали по шкале ВОЗ и шкале Наранжо исходно (1-й день, визит 1) и на 50-й день исследования (визит 2). Воспалительные изменения в пораженных суставах (синовит и тендинит) выявляли на основании данных УЗИ (изменения синовиальной оболочки, количество жидкости в супрапателлярной и инфрапателлярной сумке, наличие кист Бейкера, толщина и характер изменения сухожилий). Регистрировали динамику уровня высокочувствительного СРБ, D-димера, фибриногена, ИЛ1β, ИЛ6, которые определяли в сыворотке крови на платформе автоматического иммунохимического анализатора Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария), а также данных качественного протеомного анализа крови (одно-, двумерный электрофорез в полиакриламидном геле, времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией/ионизацией, база данных PathCards). Всем пациентам проведен анализ на SARS-CoV2 методом полимеразной цепной реакции в соскобе со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки. Лабораторные тесты выполняли на базе ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону).

Мониторинг безопасности терапии ХС включал оценку частоты, характера, выраженности, длительности нежелательных явлений (НЯ) и их связи с приемом препарата по шкалам ВОЗ и Наранжо, согласно международному словарю нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA).

Конечные точки исследования. При каждом визите проводили оценку по конечным точкам безопасности, включая частоту предполагаемой нежелательной лекарственной реакции (НЛР), подозреваемой серьезной нежелательной лекарственной реакции (СНЛР), значимых патологических клинических объективных и субъективных проявлений, значимых лабораторных параметров и конечных точек эффективности, включая изменение общего балла по ВАШ и тяжести ФН по индексу Лекена относительно исходного уровня.

Статистический анализ. Для оценки полученных результатов использовали пакет статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Рандомизацию проводили методом стратифицированной случайной выборки на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, масса тела, рост, пол, длительность постменопаузы, среднее

¹CS-Bioactive© «Биоиберика С.А.У.» (Испания); ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клинико-anamnestic характеристика пациентов 1-й и 2-й групп с ранним ОА КС и long COVID 2-го типа
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients of the 1st and 2nd groups with early knee OA and long COVID type 2

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=40)	1-я группа/2-я группа, U-тест*, фемр**, р
Средний возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59,9 [59; 61]	60,0 [58,75; 61]	0,43*; 0,669
Женщины, n (%)	27 (64,3)	26 (65)	0,21**;>0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,5 [24; 31,2]	28 [26,4; 29,4]	1,86*; 0,063
Длительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [8; 11]	10,1 [9; 11]	0,96*; 0,337
АГ, n (%)	31 (73,8)	28 (70)	0,38**;>0,05
Преходящее нарушение мозгового кровообращения, n (%)	4 (9,5)	5 (12,5)	0,43**;>0,05
СД без конечно-органных поражений, n (%)	9 (21,4)	11 (27,5)	0,64**;>0,05
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, n (%)	15 (35,7)	18 (45)	0,86**;>0,05
Хронические неспецифические заболевания легких, n (%)	19 (45,2)	16 (40)	0,48**;>0,05
Среднее число коморбидных заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [3; 4]	3,2 [3; 4]	0,75*; 0,412
Индекс коморбидности Charlson, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5; 6]	5,5 [5; 6]	0,19*; 0,851
Интенсивность боли по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,4 [58; 60]	58,2 [58; 60]	1,35**;>0,05
Продолжительность обострения болевого синдрома в КС, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [13; 15]	14,5 [14; 15]	2,18**;>0,05

Примечание. U-тест – значение U-критерия Манна–Уитни; фемр – значение точного критерия Фишера; р – различия между 1-й и 2-й группой; АГ – артериальная гипертензия.

число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, продолжительность обострения болевого синдрома в КС, рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence). Для расчета объема выборки, необходимого для 90% мощности обнаружения значимого различия при применении стандартного и оптимизированного режимов лечения ОА КС в стадии обострения в условиях long COVID, использовали статистическую программу Statistica 10.0.

Проверку на нормальность распределения количественных данных проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, применяли точный критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

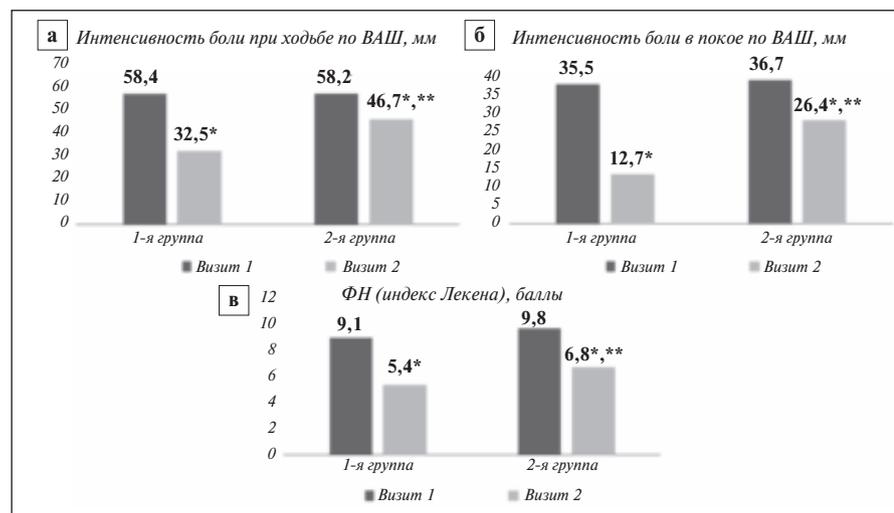


Рис. 1. Динамика боли в КС (а, б) и ФН (в) у пациентов 1-й и 2-й групп. * – p<0,0001 при сравнении 1-й и 2-й групп исходно и на 50-й день исследования; ** – p<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп через 50 дней наблюдения

Fig 1. Dynamics of knee pain (a, b) and FI (c) in patients of the 1st and 2nd groups. * – p<0.0001 when comparing the 1st and 2nd groups at baseline and on the 50th day of the study; ** – p<0.05 when comparing the 1st and 2nd groups after 50 days of observation

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ООО «Новомедицина» (протокол № 2 от 01.12.2020).

На 50-й день исследования уменьшить дозу цеλεкоксиба или полностью отменить его удалось соответственно у 8 (19%) и 34 (81%) пациентов 1-й группы по сравнению с 35 [87,5%] и 5 [12,5%] пациентами 2-й группы (фемр: 11,74 /<0,01).

Результаты. Между 1-й и 2-й группами не отмечено значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), длительности постменопаузы у женщин, среднему числу коморбидных заболеваний и индексу коморбидности Charlson, интенсивности боли по ВАШ (≥45 мм), продолжительности обострения болевого синдрома в КС (табл. 1).

Оценка безопасности лечения. В обеих группах не зарегистрировано СНЛР или НЯ, потребовавших прекращения лечения.

Оценка эффективности лечения. На протяжении наблюдения в 1-й и 2-й группах отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности боли в КС при ходьбе и в покое по ВАШ, ФН суставов по индексу Лекена. При этом ко времени визита 2 в 1-й группе наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли и степени ФН (рис. 1).

В 1-й группе было обнаружено статистически значимое уменьшение уровня провоспалительных маркеров (ИЛ6 и ИЛ1β) и СРБ. Во 2-й группе статистически значимых изменений изучаемых показателей не выявлено (рис. 2).

Анализ динамики прокаогуляционных факторов (D-димера и фибриногена) показал статистически значимое уменьшение их уровней до референсных значений в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (рис. 3).

По данным протеомного анализа крови у пациентов обеих групп выявлен характерный качественный состав (профиль) белков-маркеров прогрессирования ОА КС: высокая экспрессия эотаксина 1, ИЛ8 и ИЛ15, интерферон γ индукцибельного белка 10 при снижении концентрации фактора роста нервных волокон β и антагониста рецептора ИЛ1. В динамике у больных основной группы экспрессия белков-маркеров прогрессирования ОА КС сопровождалась статистически значимым уменьшением высокой экспрессии эотаксина 1, ИЛ8 и ИЛ15, интерферон γ индукцибельного белка 10 при существенном увеличении уровня в крови фактора роста нервных волокон β, антагониста рецептора ИЛ1, тогда как в контрольной группе наблюдалась лишь тенденция к снижению экспрессии эотаксина 1 в сыворотке крови (табл. 2).

У пациентов обеих групп была отмечена положительная динамика в отношении уменьшения количества сочетанных признаков синовита и тендинита по результатам УЗИ суставов, но более выраженной она была в 1-й группе [исходно: n=14; 50-й день: n=4; p (Фетр)=0,01], по сравнению со 2-й группой (исходно: n=15; 50-й день: n=7; p (Фетр)=0,45; p (Фетр) 1-я группа/2-я группа = 0,04].

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что в условиях long COVID к 50-му дню наблюдения у большинства пациентов с ранним ОА КС наиболее выраженное уменьшение интенсивности боли и ФН, а также статистически значимое снижение уровня ИЛ6 и ИЛ1β в сыворотке крови, в том числе более быстрое достижение референсных значений D-димера и фибриногена, наблюдались в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ХС в парентеральной форме и целекоксиб, по сравнению с больными, принимавшими только целекоксиб. Одновременно

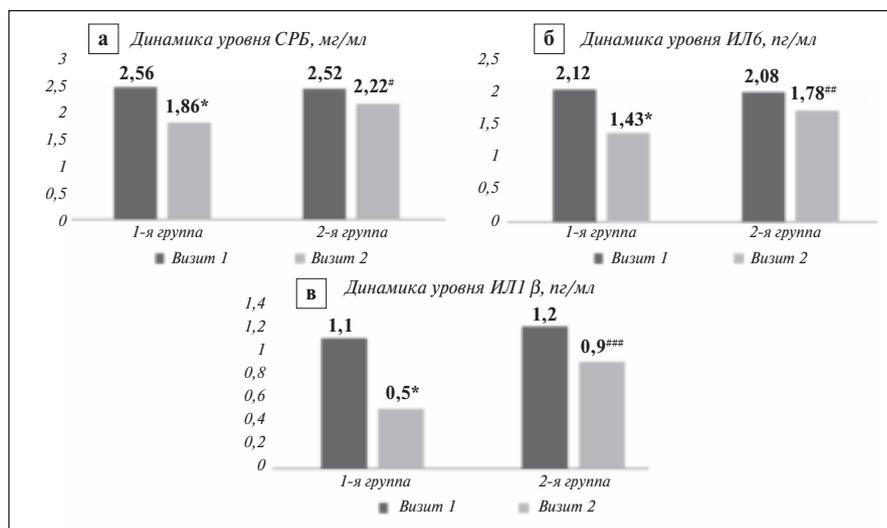


Рис. 2. Динамика уровня провоспалительных маркеров в сыворотке крови пациентов 1-й и 2-й групп. * – $p < 0,0001$ между 1-й и 2-й группами в 1-й день и на 50-й день исследования; [†] – $p = 0,044$; ^{##} – $p < 0,001$; ^{###} – $p = 0,002$

Fig. 2. Dynamics of the level of pro-inflammatory markers in the blood serum of patients of the 1st and 2nd groups. * – $p < 0.0001$ between the 1st and 2nd groups on the 1st day and on the 50th day of the study; [†] – $p = 0.044$; ^{##} – $p < 0.001$; ^{###} – $p = 0.002$

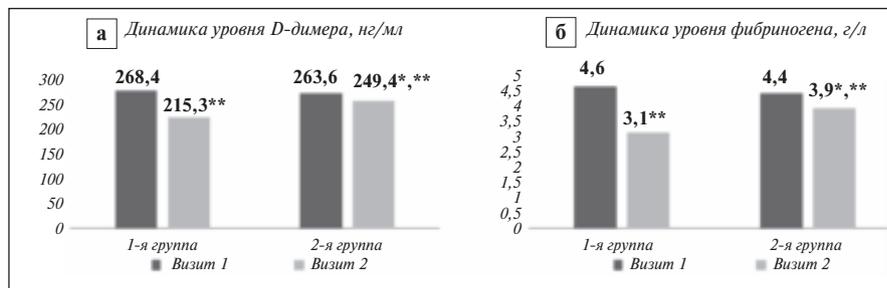


Рис. 3. Динамика уровня системных прокаогуляционных факторов в крови у пациентов 1-й и 2-й групп. * – $p < 0,05$ различия показателей во 2-й группе исходно и на 50-й день исследования; ^{**} – $p < 0,0001$ – различия показателей в 1-й группе исходно и на 50-й день исследования

Fig. 3. Dynamics of the level of systemic procoagulant factors in the blood in patients of the 1st and 2nd groups. * – $p < 0.05$ differences in indicators in the 2nd group at baseline and on the 50th day of the study; ^{**} – $p < 0.0001$ – differences in indicators in the 1st group at baseline and on the 50th day of the study

было обнаружено, что изменение клинической симптоматики и показателей лабораторных тестов у больных, леченных ХС и целекоксибом, сопровождалось характерной динамикой экспрессии белков-маркеров прогрессирования раннего ОА КС. У этих пациентов на 50-й день исследования выявлено статистически значимое снижение высокой экспрессии эотаксина 1, ИЛ8, ИЛ15, интерферон γ индукцибельного белка 10 при существенном увеличении экспрессии фактора роста нервных волокон β в сыворотке крови, антагониста рецептора ИЛ1 в плазме крови, а также наиболее выраженные изменения экспрессии фактора роста нервных волокон β, антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ8 и ИЛ15 по сравнению с монотерапией целекоксибом.

Уменьшение интенсивности экспрессии в крови интерферон γ индукцибельного белка 10 у пациентов с ранним ОА КС в условиях long COVID при применении парентеральной формы ХС в сочетании с целекоксибом, вероятно, сопро-

Таблица 2. Динамика экспрессии белков-маркеров прогрессирования ОА КС у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 2. Dynamics of expression of protein markers of progression of knee OA in patients of the 1st and 2nd groups

Белок (молекулярная масса)	Частота обнаружения экспрессии белка в плазме крови исходно, %		Частота обнаружения экспрессии белка в плазме крови на 50-й день, %		1-я группа/2-я группа на 50-й день*, фепр; р
	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=40)	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=40)	
Эотаксин 1 (8,4 кДа)	37 (88,1)	35 (87,5)	21 (50)	29 (72,5)	3,97; <0,01 1,70; >0,01 2,11; >0,01
Фактор роста нервных волокон β (13,6 кДа)	12 (28,6)	15 (37,5)	31 (73,8)	18 (45)	4,29; <0,01 0,68; >0,05 2,69; <0,01
Антагонист рецептора ИЛ1 (18 кДа)	4 (9,5)	6 (15)	22 (52,4)	10 (25)	4,55; <0,01 1,13; >0,05 2,59; <0,01
ИЛ8 (8,8 кДа)	35 (83,3)	36 (90)	17 (40,5)	34 (85)	4,22; <0,01 0,09; >0,05 4,37; <0,01
ИЛ15 (12,9 кДа)	38 (90,5)	36 (90)	22 (52,4)	31 (77,5)	4,12; <0,01 1,54; >0,05 2,42; <0,01
Интерферон γ индуцибельный белок 10 (8,7 кДа)	39 (92,8)	37 (92,5)	27 (64,3)	34 (85)	3,39; <0,01 1,08; >0,05 2,19; >0,01

Примечание. р – различия между 1-й и 2-й группой.

вождается аналогичной динамикой его экспрессии в синовиальной жидкости, так как данный белок связан с активностью инфильтрирующих макрофагоподобных и фибробластоподобных клеток в синовиальной оболочке у больных ОА. Известно, что индукция интерферон γ индуцибельного белка 10 опосредуется специфическими молекулами адгезии, в связи с чем можно предположить подавление синтеза интегрин (CD11b и CD18) и межклеточных молекул адгезии 1 на фоне приема ХС. Результирующим иммуноопосредованным эффектом ХС является уменьшение интенсивности привлечения специфических субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1) из кровотока в синовиальные суставы [16–18]. Очевидно, что устранение дисбаланса в субпопуляциях Th1/Th2-лимфоцитов на фоне терапии парентеральной формой ХС является ключевой точкой в разрыве порочного круга патогенеза этой патологии [19–21]. Кроме того, уменьшение интенсивности экспрессии в крови интерферон γ индуцибельного белка 10, а также статистически значимое снижение уровней СРБ и D-димера в крови на фоне приема парентеральной формы ХС при раннем ОА КС могут свидетельствовать об уменьшении степени тяжести течения самого long COVID, который рассматривается как триггер ускоренного старения организма [22].

Существенное увеличение экспрессии фактора роста нервных волокон β к 50-му дню исследования у пациентов основной группы свидетельствует об активной экспрессии CD4+ Т-лимфоцитами рецепторов к этому фактору, увеличению уровня антител IgG к нуклеокапсидному белку SARS-CoV2 и нейтрализующих антител, что соответствует эффективной реконвалесценции больных. Кроме подавления воспаления в синовиальных тканях сустава, фактор роста нервных волокон β предотвращает или уменьшает дегенерацию нейронов, участвует в процессе восстановления миелина и баланса в работе симпатической нервной системы и системы болевой сенситизации, препятствует протеолизу гликопротеина VI на тромбоцитах при COVID-19. Следовательно, опосредованный фактором роста нервных волокон β эффективный нейроиммунный механизм действия ХС может объяснить снижение интенсивности боли и ФН при раннем ОА КС и long COVID [23, 24].

ИЛ1 синтезируется в синовиальных клетках, фибробластах, мастоцитах и играет важную роль в развитии коморбидных состояний (ОА, СД, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). В связи с этим увеличение интенсивности экспрессии антагониста рецептора ИЛ1 в крови при использовании ХС в парентеральной форме и целекоксиба подтверждает снижение интенсивности воспалительной реакции в тканях сустава [25].

Уменьшение ко-продукции ИЛ1β и эозинофильного хемотаксического белка зотаксина 1 в крови на 50-й день при добавлении ХС в парентеральной форме к целекоксибу свидетельствует

о наличии в механизме действия ХС противоаллергического компонента, так как следствием сниженной продукции эотаксина является уменьшение локального рекрутинга эозинофилов из кровеносных микрососудов в участки аллергического воспаления синовиальной ткани сустава с одновременным снижением хемоаттракции и активации лейкоцитов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что ХС регулирует формирование гранул гистамина и его высвобождение из тучных клеток, уменьшая уровень ИЛ1 β , что было подтверждено результатами нашего клинического исследования [26]. Применение ХС при раннем ОА КС и long COVID может способствовать уменьшению активации тучных клеток вследствие блокады толл-подобных рецепторов (TLR), которая сопровождается уменьшением высвобождения провоспалительных медиаторов цитокинового шторма (ИЛ6, ИЛ1 β , фактора некроза опухоли α), проницаемости синовиальной оболочки сустава и проникновения SARS-CoV-2 в синовиальные ткани, синовиальную жидкость с последующим поражением хондроцитов [27–29].

Снижение экспрессии одного из основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-8 – в крови пациентов с ранним ОА КС на 50-й день после применения ХС в парентеральной форме и цеlexоксима, зарегистрированное в настоящем исследовании, может объясняться влиянием хондропротектора на опосредованный ИЛ8 механизм ограничения усиленной в условиях long COVID миграции нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов к участку тканевого повреждения в суставах со снижением активности воспаления, интенсивности боли и ФН [30]. При этом первичной точкой приложения ХС являются TLR, блокирование которых приводит к снижению активности NF- κ B посредством гипометилирования ДНК [31].

Подавление экспрессии ИЛ15 доказывает наличие в механизме действия ХС звена, связанного с уменьшением секреции металлопротеиназ в синовиальных тканях и болевой сенситизации [32, 33].

Заключение. Увеличение числа пациентов с РЗ после перенесенного COVID-19 делает актуальным поиск универсальных патобиохимических маркеров фенотипа заболевания, подобного ОА. Выявление таких маркеров позволит разработать оптимальную стратегию лечения, предусматривающую использование всего спектра эффектов лекарственных препаратов, включая профилактику ранних признаков старения.

Фармакотерапия нейроиммунных расстройств при COVID-19, в том числе затрагивающих формирование раннего ОА, может быть основана на применении генно-инженерных биологических препаратов, способствующих снижению воспаления, и SYSADOA, в частности ХС.

Результаты проведенного исследования показали, что применение ХС в парентеральной форме в сочетании с пероральным цеlexоксимом у пациентов с ранним ОА КС, клинические признаки которого манифестировали после инфицирования SARS-CoV2 и сохранились в условиях long COVID, способствовало уменьшению выраженности боли и скованности в КС, а также улучшению функциональных возможностей. Клиническое улучшение сопровождалось статистически значимым снижением уровней провоспалительных маркеров (ИЛ6 и ИЛ1 β) и СРБ, прокоагуляционных факторов (D-димера и фибриногена), а также статистически значимым уменьшением высокой экспрессии эотаксина 1, ИЛ8 и ИЛ15, интерферон γ индукцибельного белка 10 при существенном увеличении уровня в крови фактора роста нервных волокон β , антагониста рецептора ИЛ1. Отмечено также уменьшение количества сочетанных признаков синовита и тендинита по данным УЗИ КС.

ХС фармацевтического качества представлен в России препаратом Хондрогард[®], для которого имеется надежная доказательная база, включая метаанализ клинических исследований [34].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020 г. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 g. 448 p.]
2. Li JF, Miller L, Block J. Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis: A Commentary on Nonsurgical and Surgical Treatments. *Open Orthop J*. 2013 Nov 13;7:619–23. doi: 10.2174/1874325001307010619. eCollection 2013.
3. Kawano M, Araujo I, Castro M, Matos M. Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Bras*. Nov-Dec 2015;23(6):307–10. doi: 10.1590/1413-785220152306150596.
4. Sharma A, Jagga S, Lee S, Nam J. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2013 Sep 30;14(10):19805–30. doi: 10.3390/ijms141019805.
5. Scanzello C. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79–85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353.
6. Robinson W, Lepus C, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580–92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
7. Грачев ЮВ. Нейроревматология – междисциплинарное клиническое направление. Характеристика и классификация неврологических проявлений системных ревматических заболеваний. *Нейронауки*, 2005;(1):54–7. [Grachev YuV. *Neurorheumatology is an interdisciplinary clinical field. Characteristics and classification of neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Neurosci*, 2005;(1):54–7. (In Russ.)].
8. Раскина ТА, Семенов ВА, Королева МВ, Летаева МВ. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний. Возможности фармакологической коррекции. *Современная ревматология*. 2011;5(4):61–5. [Raskina TA, Semenov VA, Koroleva MV, Letayeva MV. Neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Possibilities of pharmacological correction. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):61–65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-701
9. Goglin S, Cho T. Clinical approach to neuro-rheumatology. *J Neurol Sci*. 2021 Dec 15;431:120048. doi: 10.1016/j.jns.2021.120048. Epub 2021 Nov 6
10. Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавирусов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p.]
11. Schett G, Sticherling M, Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):271–2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
12. Najjar S, Najjar A, Chong D, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports.

- J Neuroinflammation*. 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
13. Lauwers M, Au M, Yuan Sh, Wen Ch. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 10;23(2):720. doi: 10.3390/ijms23020720.
14. Yusuf E. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2016;2:111-25. doi:10.1007/s40674-016-0042-y.
15. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):457-463. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006. Epub 2017 Aug 9.
16. Kunkel S, Lukacs N, Kasama T, Strieter R. The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J Leukoc Biol*. 1996 Jan;59(1):6-12. doi: 10.1002/jlb.59.1.6.
17. Gerard C, Rollins B. Chemokines and disease. *Nat Immunol*. 2001 Feb;2(2):108-15. doi: 10.1038/84209.
18. Luster A, Ravetch J. Biochemical characterization of a interferon-inducible cytokine (IP-10). *J Exp Med*. 1987 Oct 1;166(4):1084-97. doi: 10.1084/jem.166.4.1084.
19. Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Dec;40(12):2105-15. doi: 10.1002/art.1780401203.
20. Yin Z, Siegert S, Neure L, et al. The elevated ratio of interferon gamma-/interleukin-4-positive T cells found in synovial fluid and synovial membrane of rheumatoid arthritis patients can be changed by interleukin-4 but not by interleukin-10 or transforming growth factor beta. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov;38(11):1058-67. doi: 10.1093/rheumatology/38.11.1058.
21. Canete J, Martinez S, Farres J, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2000 Apr;59(4):263-8. doi: 10.1136/ard.59.4.263.
22. Haroun R, Osman W, Eessab A. Interferon-induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity. *Life Sci*. 2021 Mar 15;269:119019. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119019. Epub 2021 Jan 14.
23. Freund-Michel V, Frossard N. The Nerve Growth Factor and Its Receptors in Airway Inflammatory Diseases. *Pharmacol Ther*. 2008 Jan;117(1):52-76. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.003. Epub 2007 Aug 22.
24. Wijeyewickrema L, Gardiner E, Gladigau E, et al. Nerve growth factor inhibits metalloproteinase-disintegrins and blocks ectodomain shedding of platelet glycoprotein VI. *J Biol Chem*. 2010 Apr 16;285(16):11793-9. doi: 10.1074/jbc.M110.100479. Epub 2010 Feb 17.
25. Dayer JM, Oliviero F, Punzi L. A Brief History of IL-1 and IL-1 Ra in Rheumatology. *Front Pharmacol*. 2017 May 23;8:293. doi: 10.3389/fphar.2017.00293. eCollection 2017.
26. Conti P, Caraffa A, Tete G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Sep-Oct;34(5):1629-32. doi: 10.23812/20-2EDIT.
27. Zhang Zh, Ai G, Chen L, et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 3;21(1):738. doi: 10.1186/s12879-021-06457-1.
28. Kempuraj D, Selvakumar G, Ahmed M, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*. Oct-Dec 2020;26(5-6):402-14. doi: 10.1177/1073858420941476. Epub 2020 Jul 18.
29. 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):123-129. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129.
30. Wojdasiewicz P, Poniatowski L, Szukiewicz D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459. doi: 10.1155/2014/561459. Epub 2014 Apr 30.
31. Takahashi A, de Andres M, Hashimoto K, et al. Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis. Abstracts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1946-54. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.168.
32. Scanzello C, Umoh E, Pessler F, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Aug;17(8):1040-8. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.011. Epub 2009 Mar 6.
33. Sun J, Sun L, Liu J, et al. Serum interleukin-15 levels are associated with severity of pain in patients with knee osteoarthritis. *Dis Markers*. 2013;35(3):203-6. doi: 10.1155/2013/176278. Epub 2013 Sep 2.
34. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-99. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2022/23.05.2022/28.05.2022

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.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

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

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

Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные

Зонова Е.В.^{1,2}, Орлов Д.Н.^{2,3}, Кабаргина А.С.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

²ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1», Городской центр клинической иммунологии, Новосибирск; ³ООО «Медицинский центр «Здоровая семья», Новосибирск

¹Россия, 630091, Красный проспект, 52; ²Россия, 630005, Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 71;

³Россия, 630099, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности фебуксостата (Азурикс®) в лечении пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями.

Пациенты и методы. В наблюдательном открытом одноцентровом исследовании изучались результаты применения фебуксостата у 85 больных подагрой с недостаточной предшествующей эффективностью аллопуринола или его непереносимостью. Медиана возраста пациентов составляла 56,2 [49; 59] года, среди них было 83,5% мужчин. Все пациенты имели коморбидные заболевания, в основном сердечно-сосудистую патологию (76,5%) и хроническую болезнь почек (60%). Оценивали достижение целевых значений мочевой кислоты (МК) на протяжении 4 мес уратснижающей терапии и ее безопасность.

Результаты и обсуждение. После 4 мес терапии фебуксостатом 25% пациентов достигли целевых значений МК. Обострения на раннем этапе использования уратснижающей терапии были редкими и характеризовались меньшей выраженностью суставного синдрома. Нормализация пуринового обмена сопровождалась снижением лабораторного показателя активности (уровня СРБ) до значений, соответствующих межприступному периоду подагры. Отмечена хорошая переносимость фебуксостата.

Заключение. Согласно полученным данным, у пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями фебуксостат позволяет в короткие сроки без титрования дозы достичь целевых значений МК, при этом отмечен высокий профиль его безопасности.

Ключевые слова: подагра; коморбидность; фебуксостат; гиперурикемия; эффективность; безопасность.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ, Орлов ДН, Кабаргина АС. Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные. Современная ревматология. 2022;16(3):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80

The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data

Zonova E.V.^{1,2}, Orlov D.N.^{2,3}, Kabargina A.S.³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²City Clinical Polyclinic №1, City Center for Clinical Immunology, Novosibirsk; ³Medical Center "Healthy Family", Novosibirsk

¹52, Krasnyi prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ²71, Olgi Zhilinoi street, Novosibirsk 630005, Russia;

³77, Kommunisticheskaya street, Novosibirsk 630099, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of febuxostat (Azuriks®) in the treatment of patients with gout and concomitant diseases.

Patients and methods. An observational, open-label, single-centre study of the results of febuxostat use in 85 gout patients with insufficient prior allopurinol efficacy or its intolerance. The median age of patients was 56.2 [49; 59] years, among them 83.5% were men. All patients had comorbid diseases, mainly cardiovascular pathology (76.5%) and chronic kidney disease (60%). The achievement of target values of uric acid (UA) during 4 months of urate-lowering therapy and its safety were assessed.

Results and discussion. After 4 months of therapy with febuxostat, 25% of patients reached the target values of UA. Exacerbations at an early stage of the use of urate-lowering therapy were rare and were characterized by a lesser severity of the articular syndrome. Normalization of purine metabolism was accompanied by a decrease in the laboratory activity index (CRP level) to values corresponding to the interictal period of gout. Febuxostat was well tolerated.

Conclusion. According to the data obtained, in patients with gout and concomitant diseases, febuxostat allows reaching target UA values in a short time without dose titration, while a high safety profile is noted.

Keywords: gout; comorbidity; febuxostat; hyperuricemia; efficiency; safety.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV, Orlov DN, Kabargina AS. The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80

Подагра является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов [1, 2]. Она нередко сопровождается коморбидной патологией, чаще всего заболеваниями сердечно-сосудистой системы и метаболическими расстройствами [3, 4], что отражает влияние гиперурикемии и отсутствие компенсации нарушения пуринового обмена [5]. Увеличение распространенности подагры приводит к нарастанию частоты сопутствующих заболеваний, ассоциированных со стойким повышением уровня мочевой кислоты (МК), степень декомпенсации которых связана с частотой обострений артрита [6, 7]. Формируется сложный каскад событий, патогенетические механизмы которого тесно связаны с прогрессированием каждого из его компонентов.

Большинство исследователей объясняют отсутствие эффективного контроля пуринового обмена при подагре низкой приверженностью пациентов лечению [8–10]. Эта идея привела к формированию концепции недостаточного использования уратснижающей терапии и, как следствие, к отсутствию контроля за течением заболевания и возможности предотвратить ухудшение общего состояния здоровья, во многом обусловленное прогрессированием сопутствующей патологии.

Российскими и международными рекомендациями определен стандарт лечения подагрического артрита, предусматривающий обязательное достижение целевых значений уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Необходимость стойкого удержания достигнутой цели обоснована стремлением повлиять на процесс растворения МК, нарушение которого приводит к формированию кристаллов уратов с последующим их отложением в полости сустава и мягких тканях, обострениям артрита и повышению вероятности неблагоприятного исхода. Крупные ретроспективные исследования демонстрируют низкую частоту назначения уратснижающей терапии, недостаточное использование эффективных доз, что не позволяет достигать целевых значений МК в сыворотке крови и эффективно контролировать заболевание [11, 12].

Уратснижающая терапия является обязательным компонентом стандартной медикаментозной помощи больным подагрой, а новый селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат представляет собой эффективное средство снижения уровня МК в сыворотке крови при этом заболевании.

В литературе приводятся данные о серьезных преимуществах фебуксостата. Препарат позволяет достигать целевых значений МК в начальной дозе ≤ 80 мг, причем даже в случаях предшествующей недостаточной эффективности аллопуринола. У больных подагрой с нарушением функции почек не требуется титрования дозы фебуксостата. Терапевтические дозы препарата одобрены при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и оказывают нефропротективное действие. Имеются сообщения о сопоставимой сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола [13, 14]. Полный контроль за течением подагры посредством достижения и удержания целевых значений МК является реальной, но сложной задачей, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [14].

Целью настоящей работы было подтверждение возможности получения клинического эффекта в короткие сроки после начала терапии фебуксостатом (до 4 мес) у пациентов с подагрой, имеющих сопутствующие заболевания.

Пациенты и методы. Проведено одноцентровое открытое проспективное исследование эффективности и безопасности фебуксостата (Азурикс®¹ таблетки по 80 или 120 мг) у больных подагрой с сопутствующими заболеваниями, которые наблюдались в Городском центре клинической иммунологии (клиническая база ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России) и ООО «Медицинский центр «Здоровая семья».

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом подагры, соответствующим классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г., которым требовалась замена уратснижающего препарата первой линии на фебуксостат по разным причинам: наличие нарушений функции почек (мягкая и умеренная почечная недостаточность), развитие нежелательных реакций на фоне применения аллопуринола, невозможность обеспечить целевой уровень МК при использовании максимально допустимых доз аллопуринола.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкции по медицинскому применению препарата фебуксостат (Азурикс®) [13]; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) >III стадии по NYHA (New York Heart Association), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда), ишемический инсульт; снижение СКФ >2 норм; некомпенсированный сахарный диабет (СД; сывороточный уровень гликированного гемоглобина – HbA1c >7%); наличие заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании. Пациенты не соответствовали критериям включения, если ранее не получали аллопуринол в качестве уратснижающего препарата первой линии.

Период наблюдения составил 4 мес, в течение этого времени оценивали возможность достижения пациентами целевого значения МК (≤ 360 мкмоль/л). Лечение проводили в соответствии с принципами, изложенными в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России, фебуксостат назначали в начальной дозе 80 мг/сут.

Эффективность и безопасность терапии оценивали исходно (день 0, включение в исследование), через 1 мес (плановый визит) и 4 мес (завершение исследования). Выполняли физикальное обследование, общий анализ крови, общий анализ мочи; на момент визитов включения и завершения исследования определяли уровень СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина, креатинина, СКФ (MDRD). Анализировали метаболический статус пациентов. Для оценки индекса массы тела (ИМТ) использовали классификацию ВОЗ.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ООО «Медицинский центр «Здоровая семья» (протокол №17 от 28 июня 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки полученных данных использовали статистическую компьютерную программу IBM SPSS Statistics 23 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе

¹«Биннофарм Групп» (Россия).

статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку – критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ($n=85$), представлены в табл. 1.

В исследование включено 85 пациентов с подагрой, получавших фебуксостат в качестве уратснижающего препарата. Среди них был 71 (83,5%) мужчина и 14 (16,5%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 56,2 [49; 59] года, продолжительности подагрического артрита – 5 [3; 7,2] лет. Предшествующее лечение аллопуринолом проводилось в средней дозе $206,8 \pm 94,4$ мг/сут и не обеспечивало целевых значений МК.

ИМТ пациентов определен как избыточный, его медиана составляла 32 [28; 31,5] кг/м². У 4 (4,7%) пациентов имелся нормальный ИМТ, у 29 (34,1%) – избыточная масса тела, у 52 (61,2%) – ожирение. У 51 (60%) пациента диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП), у 36 (42,4%) из них – II стадии, у 15 (17,6%) – III стадии.

Наиболее частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания (76,5%). АГ выявлена у половины пациентов, на 2-м месте по частоте стояла ХСН (23,5%), которой страдали преимущественно лица моложе 65 лет ($n=13$). Мы не отметили значимых различий в уровне МК у пациентов с АГ и без нее, его медиана составила соответственно 451 [420; 531] и 435 [398; 501] мкмоль/л ($p=0,6434$). Также не установлено различий в уровне МК в сыворотке крови у пациентов с СД и у больных без нарушений углеводного обмена: медиана концентрации МК – соответственно 459 [420; 502,5] и 437 [401; 525] мкмоль/л ($p=0,8767$). Отсутствие компенсации пуринового обмена обуславливало формирование тофусов у каждого 10-го пациента при небольшой длительности заболевания.

Исходная концентрация МК достигала 450 [401,5; 513,5] мкмоль/л. Для профилактики обострений артрита 56 (65,9%) пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), преимущественно мелоксикам (22,4%), реже – теноксикам, этирикоксиб, нимесулид, цефекоксид и др., 4 (4,7%) – колхицин, при наличии ХБП III стадии указанная терапия не проводилась.

Для профилактики острого артрита назначали НПВП или колхицин 0,5 мг/сут в зависимости от клинического статуса пациента. Для лечения сопутствующих заболеваний применяли гипотензивные препараты (у 50,6% больных) и статины (у 72,9%). 12 пациентов принимали диуретики (гидрохлортиазид) для лечения АГ в составе комплексных пре-

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой
Table 1. Characteristics of patients with gout

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,2 [49; 59]
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	92,5 [81,8; 92,5]
Продолжительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 7,2]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	32 [28; 31,5]
Избыточная масса тела, n (%)	29 (34,1)
Ожирение, n (%)	52 (61,2)
ХБП, n (%), в том числе: стадия II стадия III	51 (60) 36 (42,4) 15 (17,6)
Сердечно-сосудистая патология, n (%), в том числе: АГ ХСН стенокардия напряжения нарушения ритма ОНМК ИМ тромбозы Лица старше 65 лет с сердечно-сосудистой патологией, n (%)	65 (76,5) 43 (50,6) 20 (23,5) 5 (5,9) 6 (7) 3 (3,5) 2 (2,4) 1 (1,2) 7 (35)
СД 2-го типа, n (%)	16 (18,8)
Тофусы, n (%)	9 (10,6)
Сопутствующая терапия, n (%): НПВП колхицин гипотензивные препараты статины диуретики АСК	56 (65,9) 4 (4,7) 43 (50,6) 62 (72,9) 12 (14,1) 25 (29,4)

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; АСК – ацетилсалициловая кислота.

паратов, 25 – низкие дозы АСК, что могло влиять на общий уровень МК в сыворотке крови.

Целевого уровня МК в течение 1 мес лечения достигли 5 пациентов. У 21 (25%) пациента уровень МК снизился до ≤ 360 мкмоль/л через 4 мес терапии. Обострения подагры отмечены в первые 2 мес терапии у единичных пациентов и характеризовались меньшей активностью суставного синдрома.

Не достигли целевых значений МК все пациенты с ХБП III стадии, кроме 1 больного, однако уровень МК в этой подгруппе за 4 мес лечения существенно снизился, его медиана уменьшилась с 456 [398; 580] до 390 [360; 440] мкмоль/л ($p=0,00066$).

В подгруппе пациентов с ХБП II стадии примерно в трети случаев (27,8%) был достигнут уровень МК 360 мкмоль/л. В ходе наблюдения уменьшение концентрации МК у этих пациентов было значимым, и его медиана снизилась с 442 [420,25; 485,75] до 401 [356,5; 410,0] мкмоль/л ($p=0,0001$).

Компенсация пуринового обмена повлекла за собой снижение лабораторных показателей активности, что отражало стабилизацию клинических проявлений суставного синдрома. Медиана уровня СРБ за время исследования уменьшилась с

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей у больных подагрой (n=85) на фоне терапии фебуксостатом, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of laboratory parameters in patients with gout (n=85) during therapy with febuxostat, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	До лечения	После лечения	p
МК, мкмоль/л (150–350)	456 [398; 580]	390 [360; 440]	0,0001
Холестерин общий, ммоль/л (4,09–7,15)	5,78 [4,98; 6,65]	5,3 [4,57; 6,12]	0,05
СРБ, мг/л (0,0–5,0)	7 [1; 17]	4 [1; 16]	0,0001
СОЭ, мм/ч (<20)	20 [8; 34]	15 [8; 24]	0,0001
Креатинин, мкмоль/л (64–111)	89,5 [80,8; 110,25]	88,5 [79,5; 105]	0,05

Примечание. В круглых скобках приведены нормальные значения.

7 [1; 17] до 4 [1; 16] мг/л ($p=0,0008$), а СОЭ – с 20 [8; 34] до 15 [8; 24] мм/ч ($p=0,0009$; табл. 2).

Для оценки безопасности лечения сравнивали уровни сывроточного креатинина, СКФ, АЛТ, АСТ в начале наблюдения и после 4 мес приема фебуксостата. При этом не выявлено существенных различий указанных показателей ($p>0,05$). Ни у одного из пациентов не зафиксировано отклонений уровня АЛТ и АСТ от нормы на протяжении всего курса лечения. Отмечалась хорошая переносимость препарата. Реакций гиперчувствительности, как и каких-либо других нежелательных явлений, за время исследования не наблюдалось.

Обсуждение. Подагра тесно связана с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых, метаболических нарушений (включая метаболический синдром, МС) и СД, а также ХБП. Известно, что гиперурикемия – грозный фактор риска возникновения эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует развитию АГ и повреждению органов-мишеней [15]. Независимо от АГ, повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, приводя к формированию микрососудистого повреждения почек [16–18]. В то же время развитие ХБП может быть обусловлено множеством разных причин, однако наибольший вклад вносят некомпенсированные АГ, СД и/или МС, а также неконтролируемая гиперурикемия. При сочетании указанных нозологий риск возникновения состояний, влияющих на прогноз и жизнь пациента, возрастает в несколько раз. Наличие ХБП, СД и/или АГ значительно снижает скорость достижения нормоурикемии и увеличивает частоту новых случаев подагрических атак, каждая из которых усугубляет выраженность воспаления, а также риск сердечно-сосудистых катастроф и смерти [5, 14]. Таким образом, достижение нормоурикемии у пациента с подагрой и сопутствующими заболеваниями имеет значение не только для контроля течения подагры и предотвращения новых подагрических атак, но и для снижения угрозы жизни и здоровью, обусловленной сопутствующими заболеваниями.

Использование аллопуринола в качестве первой линии терапии у части пациентов с подагрой сдерживается возникновением неблагоприятных явлений, чаще – кожных реакций различной степени тяжести [19]. Кроме того, применение аллопуринола как средства уратснижающей терапии у больных подагрой и сопутствующей ХБП требует тщательной титрации дозы. Как показывает практика, пациентам с подагрой во многих случаях назначаются минимальные и неадекватные дозы аллопуринола [9, 20]. Эффективная

(с точки зрения достижения целевых значений МК) и безопасная доза аллопуринола продолжает обсуждаться [21, 22]. Отсутствие адекватной коррекции нарушений пуринового обмена у пациентов с подагрой приводит к неконтролируемому течению заболевания, более высокой частоте обострений. Тщательное следование правилу «лечение до достижения цели» при подагре в соответствии с основными принципами ревматологии является проблемой клинической практики [23].

Для пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию аллопуринолом или его непереносимостью, а также для больных с нарушением функции почек (мягкая и умеренная почечная недостаточность) предлагается использование фебуксостата в качестве альтернативной уратснижающей терапии [22, 24].

Анализ применения фебуксостата у наших пациентов продемонстрировал достижение целевых значений или значимое уменьшение уровня МК в течение 4 мес терапии, что соответствует данным о его эффективности в клинических исследованиях и реальной практике [25].

Среди пациентов с сопутствующей ХБП III стадии было больше лиц старшего возраста, чем среди больных с ХБП II стадии, но значимых различий по возрасту в этих подгруппах не выявлено (медиана возраста составила 64 [58; 72] и 62 [56; 67,8] года соответственно ($p>0,05$)). Снижение уровня МК при адекватной уратснижающей терапии в подгруппах пациентов с ХБП II и III стадиями имеет большое прогностическое значение в связи с установленной возможностью уменьшения функциональных нарушений при продолжении лечения [26].

В исследованиях последних лет имеется много указаний на важность поддержания нормоурикемии для снижения риска сердечно-сосудистых событий [27]. В исследовании CARES проводилось сравнение эффективности и безопасности фебуксостата и аллопуринола. Полученные данные о сердечно-сосудистых рисках фебуксостата рассматриваются в рамках методических особенностей этого исследования. Впервые сделан важный вывод о возможном формировании «синдрома отмены» уратснижающих препаратов с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий, что требует определенных доказательств, но подтверждает необходимость длительной эффективной и стабильной уратснижающей терапии для получения максимального влияния на все стороны здоровья пациента с подагрой [28–30].

В исследованиях FEATHER и FREED не обнаружено различий в смертности между группами пациентов, принимающих фебуксостат и аллопуринол. Вывод исследования FREED важен для выбора дальнейшей тактики лечения больных подагрой с коморбидной патологией. Продолжающееся исследование FAST подтвердило сердечно-сосудистую безопасность фебуксостата и аллопуринола при лечении подагры [31]. Не выявлено различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между двумя ингибиторами ксантиноксидазы. Если анализировать отдельные механизмы, то интересным кажется вывод о большей эффективности фебуксостата как средства контроля за прогрессированием потери эластичности периферических артерий (сонная и

бедренная артерия), измеряемой скоростью пульсовой волны, при наблюдении в течение 1 года [32].

Снижение активности ревматических заболеваний и риска обострений ассоциируется с уменьшением СОЭ и уровня СРБ. Критерии активности подагры пока только разрабатываются. Предлагаются комплексные системы оценки, в которые включены клинические параметры, уровень МК, но не значения СОЭ и СРБ [33]. В отдельных исследованиях отмечалась связь неблагоприятных исходов подагры с лабораторной активностью [34]. Однако в современной кардиологии активность воспаления рассматривается как важный компонент общего сердечно-сосудистого риска. В нашей работе уратснижающая терапия фебуксостатом в течение 4 нед привела к статистически значимому снижению СОЭ и уровня СРБ. Полученные результаты согласуются с данными J. Meng и соавт. [35] об эффективном контроле концентрации МК фебуксостатом, что коррелировало с уменьшением уровня СРБ. Многообещающим представляется вывод о повышении чувствительности к инсулину уже после 12 нед лечения фебуксостатом. Увеличение уровня МК в сочетании с воспалительными изменениями связано с нарастанием риска смертности [36]. Таким образом, контроль воспаления, который был достигнут в короткие сроки после начала терапии фебуксостатом, и предотвращение подагрических

атак за счет основного уратснижающего эффекта препарата определяют целесообразность его выбора для лечения коморбидного пациента с подагрой.

Достижение целевого уровня МК у 5 пациентов через 1 мес после начала приема фебуксостата и у четверти больных после 4 мес терапии демонстрирует его мощный уратснижающий эффект, обеспечивающий ранний ответ на лечение. Сделанные нами выводы подтверждаются исследованиями, демонстрирующими не только раннюю клиническую эффективность (через 4 нед терапии), но и высокие шансы достижения целевых значений МК на ранних сроках лечения [37].

В нашей когорте пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений, что во многом может быть связано с фармакокинетическими особенностями метаболизма препарата и обуславливает отсутствие необходимости титрования дозы у больных с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов [38, 39].

Заключение. Основная цель терапии подагры — достижение целевых значений МК и удержание нормоурикемии в течение всего периода наблюдения за пациентом. Использование фебуксостата (Азурикс®) у пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями продемонстрировало высокий профиль его безопасности и достижение цели терапии в короткие сроки без титрования дозы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem150. Epub 2007 Jun 24.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1310-6. doi: 10.1136/ard.2007.081604. Epub 2008 Jan 4.
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1582-7.
- Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricaemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1859-64. Epub 2008 Jul 15.
- Мазуров ВИ, Петрова МС, Инамова ОВ, Мусейчук ММ. Подагрический артрит — современный взгляд на проблему. Медицинский Совет. 2017;(17):106-12. [Mazurov VI, Petrova MS, Inamova OV, Mu-seichuk MM. Gouty arthritis — a modern view of the problem. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(17):106-12. (In Russ.)].
- Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 May 20;12:103. doi: 10.1186/1471-2474-12-103.
- Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr;74:8-17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001. Epub 2020 Jan 15.
- Harrold LR, Mazor KM, Velten S, Ockene IS, Yood RA. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Illn*. 2010 Dec;6(4):263-71. doi: 10.1177/1742395310378761. Epub 2010 Jul 30.
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1490-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200801. Epub 2012 Mar 22.
- Jeyaruban A, Soden M, Larkins S. General practitioners' perspectives on the management of gout: a qualitative study. *Postgrad Med J*. 2016 Oct;92(1092):603-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133920. Epub 2016 Mar 31.
- Keenan RT. Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):430-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011. Epub 2017 Jan 11.
- Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/kex521.
- <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mn>.
- Новикова АМ, Елисеев МС. Место фебуксостата в терапии подагры. Современная ревматология. 2020;14(3):150-5. [Novikova AM, Eliseev MS. The place of fe-buxostat in the treatment of gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):150-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155
- International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5-7. Geneva; 1997.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-62. doi: 10.1681/ASN.2005050572. Epub 2005 Oct 26.
- Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. Sep-Oct 2005;25(5):425-33. doi: 10.1159/000087713. Epub 2005 Aug 19.
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. Современная ревматология. 2021;15(3):62-8. [Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS.

- Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62-8. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68
21. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol*. 2011 Aug 3;12:36. doi: 10.1186/1471-2369-12-36.
22. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1646-50.
23. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020; 14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.]. doi: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103
24. Подагра. Клинические рекомендации. КР251. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2018. 49 с. [Podagra. *Klinicheskie rekomendatsii* [Gout. Clinical guidelines]. KR251. Moscow: Assotsiatsiya revmatologov Rossii; 2018. 49 p.].
25. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
26. Hisatome I, Li P, Miake M, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J*. 2021 Jan 25; 85(2):130-8. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406. Epub 2020 Dec 18.
27. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-6. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
28. Bubb MR. Excess deaths upon cessation of xanthine oxidase inhibitor treatment—Data from the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial: Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Aug;71(8):1391-2. doi: 10.1002/art.40914. Epub 2019 Jun 4.
29. Johnson TA, Kamatani N, Kuwabara M. Xanthine oxidase inhibitor withdrawal syndrome? Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1966-7. doi: 10.1002/art.41066. Epub 2019 Sep 20.
30. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2015 Aug;3(8):647-53. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.008.
31. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
32. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, et al. Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):122-30. doi: 10.1159/000512178. Epub 2020 Oct 9.
33. Scire CA, Carrara G, Viroli C, et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1530-7. doi: 10.1002/acr.22844. Epub 2016 Sep 6.
34. Bao H, Qi Y, Wei B, et al. Severe erosive lesion of the glenoid in gouty shoulder arthritis: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Apr 12;22(1):343. doi: 10.1186/s12891-021-04217-5.
35. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effect of febuxostat on insulin resistance and expression of highly sensitive C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.
36. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: an evidence-based update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 10;57(1):58. doi: 10.3390/medicina57010058.
37. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for the treatment of chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD008653. doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.
38. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Насонов ЕЛ. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Научно-практическая ревматология. 2011;(2):52-8. [Barskova VG, Il'nykh EV, Nasonov EL. Febuxostat is a new drug in the treatment of gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(2):52-8. (In Russ.].
39. Ong SG, Ding HJ. A single-centre experience of febuxostat as a second-line urate-lowering therapy. *Malays Fam Physician*. 2021 Jan 31;16(1):50-5. doi: 10.51866/oa0892. eCollection 2021 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2022/26.05.2022/28.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биннофарм Групп». 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 Binnopharm group. 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.

Зюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Орлов Д.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7475-7928>

Кабаргина А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8722-2447>

Development of leukocytoclastic vasculitis during long-term methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: description of two clinical cases

Reem Diab¹, Mohammad Shahidi Dadras¹, Azadeh Rakhshan², Ali Kaddah³,
Fahimeh Abdollahimajd¹, Hamideh Moravvej¹

¹Skin Research Center, ²Department of Pathology, Shohada-e Tajrish Hospital, School of Medicine, ³Department of Surgery, Shohada-e Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7th Floor, Bldg No.2 SBUMS, Arabi Ave, Tehran, Iran

Leukocytoclastic vasculitis (LCV) is a small vessel vasculitis characterized by immune complex depositions involving dermal post-capillary venules. Cutaneous small vessel vasculitis is most often idiopathic but may be aggravated by secondary causes, such as inflammatory conditions, infections, neoplasms, and drugs exposure.

Herein, we describe two patients with a long history of rheumatoid arthritis (RA) treated with methotrexate (MTX) for more than ten years, who later developed generalized LCV with pancytopenia after a viral infection, one with herpes simplex virus, and the other with SARS-CoV-2 virus. Because of the worldwide use of MTX in treatment of RA, strict follow-up and preventive measures are needed nowadays, especially during COVID-19 pandemic, in order to avoid any infection which may provoke LCV with or without systemic manifestations. So, using MTX for treating RA or other similar disorders may be considered a double-edged sword, especially during COVID-19 pandemic.

Keywords: leukocytoclastic vasculitis; rheumatoid arthritis; HSV virus; methotrexate; COVID-19.

Contact: Reem Diab; reemdiab1990@gmail.com

For reference: Reem Diab, Mohammad Shahidi Dadras, Azadeh Rakhshan, et al. Development of leukocytoclastic vasculitis during long-term methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: description of two clinical cases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):81–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-81-84

Introduction

Leukocytoclastic vasculitis (LCV) is the inflammation of blood vessels caused by precipitation of immune complexes in capillaries and venules [1]. Many autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, Henoch–Schönlein purpura, lead to deposition of these immune-mediated complexes in vessels leading to hypersensitivity vasculitis [1]. Additional causes of acute LCV include medications, infections, and malignancies which cause generation of antigens that bind to antibodies leading to immune complex depositions in dermal vessels [2].

We present two female RA patients with cutaneous LCV and pancytopenia who were treated with methotrexate (MTX) for a long time. The first patient was infected with COVID-19, and the second one was infected with herpes simplex virus (HSV). Both patients recovered after MTX discontinuation, and there was no recurrence of skin lesions in the follow-up months.

Case 1

A 50-year-old female patient with a history of RA and hypothyroidism presented with a few-month history of generalized erythematous pruritic papules (Figure 1, a–c). The patient was taking MTX (15 mg weekly, started twelve years before), sulfasalazine which was started four years before, and levothyroxine. Five months before, the patient was infected with COVID-19 virus. Because of COVID-19 infection, MTX and sulfasalazine were discontinued for one month and then initiated again. Three months later, she started complaining of erythematous pruritic papules and plaques on her abdomen that gradually spread to her trunk and lower extremities (Figure 1, b). Laboratory evaluations revealed low white blood cell count – $2,6 \cdot 10^3/uL$, Hb –

14,3 g/dl, and low platelet count – $127 \cdot 10^3/uL$. She had normal C3, C4, CH 50, c-ANCA, and p-ANCA titer with ANA 1/640 (normal up to 1/80), and a high level of anti-CCP u/ml. After a rheumatologist's consultation, MTX and sulfasalazine were discontinued.

A skin biopsy from a lesion was performed with differential diagnoses of urticarial vasculitis, prodromal stage of bullous pemphigoid, and Wells syndrome. Microscopic examination revealed a moderately dense inflammatory cells infiltration around superficial and mid-dermal small vessels composed of neutrophils, lymphocytes and few eosinophils accompanied by endothelial cells swelling, leukocytoclasia, focal fibrinoid necrosis of vessel walls and extravasation of red blood cells – RBCs (Figure 2, a, b). The result was compatible with acute leukocytoclastic vasculitis. She started treatment with prednisolone 20 mg daily, and cetirizine 20 mg daily, for about two weeks with mild improvement. Oral tacrolimus 2 mg daily was then initiated. During the next three months, prednisolone was tapered gradually to reach 5 mg daily. Lab test after 3 months showed an improvement in white blood cell count – $4,48 \cdot 10^3/uL$, Hb – 12,9 g/dl, and platelet count – $155 \cdot 10^3/uL$. Despite using prednisolone, the improvement was slow and accelerated only after stopping MTX. Rituximab was suggested for treatment of RA.

Case 2

A 73-year-old female patient presented with a 3-week history of a pruritic eruption which started on her lower extremities and was associated with fever and mild cough. On examination, she had non-blanching palpable purpura and multiple blisters on both legs, with a large ulcerative plaque with focal necrosis on the buttock, and crusty necrotic plaque on the nose (Figure 3, a–c). There were also multiple painful oral ulcers. The patient had no lymphadenopathies, nor



Figure 1. Skin lesions in patient 1: a – The patient’s first presentation three months after COVID-19 infection; b – Follow-up after one month; c – Great improvement in skin lesions after four months following treatment¹

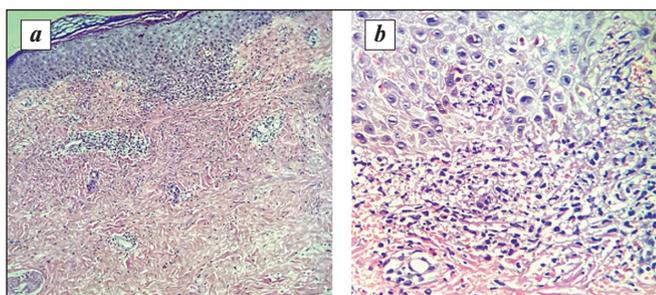


Figure 2. Microscopic examination of patient 1 skin biopsy material: a – LCV. Neutrophil-rich perivascular infiltrate involving superficial and mid-dermal small vessels (H&E ×10 objective); b – Note vascular wall damage characterized by narrowing of vascular lumen, leukocytoclasia, focal fibrinoid necrosis in vessel wall and marked extravasation of RBCs (H&E ×40 objective)

organomegaly.

The patient’s medical history revealed RA which debuted 15 years ago and was treated with several anti-rheumatic drugs, including MTX, hydroxychloroquine, and prednisolone. The patient also had a history of hypertension and osteoporosis. The patient had a history of Herpes zoster five months before which was treated successfully.

Chest computed tomography scan showed bibasilar ground glass opacity with multiple bilateral nodules and peribronchial thickening which suggested fibrosis caused by MTX. (Figure 4). Direct immunofluorescence (DIF) result showed anti-IgG, anti-IgM, and anti-C3 with granular deposits along superficial dermal vessels. Two skin biopsies were taken from the abdomen and buttock skin with differential diagnoses of vasculitis and linear IgA bullous dermatosis. The histopathologic findings were compatible with acute LCV of small dermal vessels with overlying intraepidermal blister



Figure 3. Skin lesions in patient 2: a – At the time of presentation; b – Two weeks after treatment; c – 1 month later

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net

¹Color drawings for this article are presented on the website: mrj.ima-press.net



Figure 4. Chest computed tomography of patient 2

showing HSV cytopathic effects (Figure 5, a, b).

Laboratory evaluations revealed pancytopenia with low white blood cell count – $3,4 \cdot 10^3/uL$, Hb – 8,3 g/dl, and platelet count – $140 \cdot 10^3/uL$. There was an elevation in the erythrocyte sedimentation rate – 45 mm/h;

serum ferritin level – 800 ng/mL; LDH – 511 (normal range, 220–500U/L); anti-CCP – 45 (normal range <12), and C-reactive protein – 12mg/dL (normal range, 0–10). She had normal C3, C4, ANA, anti-ds DNA, c-ANCA, and p-ANCA with negative RF.

Bone marrow biopsy was also performed and showed cellularity of 40%, with the ratio of myeloid cells to nucleated erythroid cells – 1,5:1. There was an adequate number of megakaryocytes. Bone marrow iron status according to Gale's method was grade II; no ring sideroblasts. Blasts constituted less than 5% of nucleated bone marrow cells. Plasma cells accounted for less than 5% of nucleated bone marrow cells. Lymphocytes accounted for less than 10% of nucleated bone marrow cells. Neoplastic infiltration or infection were not detected. Bone marrow biopsy and aspiration showed cellular marrow with mild hematopoietic dyspoiesis, most likely to be drug-induced.

Based on the consultations of a rheumatologist and a hematologist, bone marrow biopsy, clinical presentation and histological findings, it was suggested that the most likely triggering factor for this vasculitis was an adverse reaction to MTX.

MTX was discontinued, and the patient started oral prednisone 60 mg daily, cyclosporine 100 mg daily, and acyclovir 400 mg tds. Six days later white blood cell count increased to $7,2 \cdot 10^9/L$, Hb – 8,6 g/dl and platelet count – $340 \cdot 10^9/L$. The results showed significant improvement and regression of the patient's lesions and pancytopenia with MTX withdrawal, and later the dose of prednisone was gradually tapered. No recurrence was reported after 3 months of the follow-up. After complete remission, a low dose of MTX was again initiated, and during a few months of maintenance therapy, the patient didn't develop any new skin lesions (Figure 3, c).

Discussion

Cutaneous vasculitis can be drug-induced or triggered by infections; it usually resolves with stopping the medication and treating the implicated infection [2]. When vasculitis is suspected in a patient who is using multiple medications, several considerations should be included in order to attribute the side effect to one drug, including the overall clinical picture, the time period of using the medication and its cumulative dose, in addition to resolution of the symptoms after the

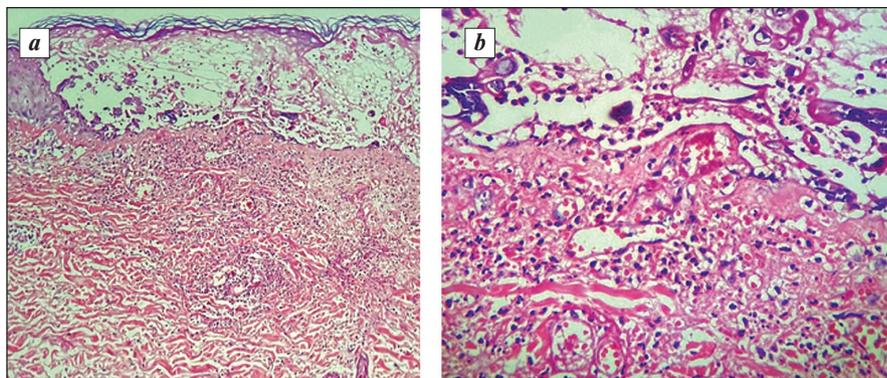


Figure 5. Biopsies from the abdomen and buttock lesions show similar features with HSV intraepidermal blister and underlying acute LCV in patient 2: a – Low power view of the intraepidermal blisters and underlying dermal vasculitis; b – High power view shows keratinocytes with intranuclear inclusions and some multinucleated giant cells with nuclear molding. The dermis shows perivascular neutrophilic infiltration, vascular wall damage, occasional intraluminal thrombi and marked extravasation of RBCs

drug discontinuation [3]. In these two cases, there was more than ten-year history of RA treated with MTX. Both patients were immunosuppressed, and the triggers of these vasculitic presentations were viral infections, including HSV and COVID-19 infection. An additional finding which suggested that MTX was the main factor responsible for these presentations was pancytopenia.

MTX is one of the important medications used for treatment of autoimmune diseases, and because of immunosuppression, especially when used for a long time, it can predispose to viral infections which, together can lead to vasculitis [4]. Although, MTX is used to treat recalcitrant cutaneous small-vessel vasculitis (CSVV), these two cases show that it can be considered a triggering factor for CSVV [5]. In patients with RA presenting with CSVV, biopsy-established cases showed LCV, and a possible suggested mechanism was a hypersensitivity reaction [6].

The treatment of these LCVs included stopping the offending factor, which was MTX, and starting prednisolone. After four months of follow-up there was a significant improvement in skin lesions, resolution of pancytopenia, and no recurrence was recorded. This also confirms that the offending and main triggering factor was MTX. So, for a patient with a long history of RA treated with MTX who presents with LCV in multiple body sites (not limited to lower extremities like in usual vasculitis) and pancytopenia, it is recommended to stop MTX until the resolution of lesions and to start corticosteroids.

Nowadays, with the emergence of the COVID-19 pandemic, and because of the high prevalence of using MTX for treatment of RA, we suggest close follow-up of these patients, especially those who are treated with multiple drugs, and especially MTX, because of possible side effects and interactions. According to literature, death was recorded in 10% of patients especially with multiple organ involvement [7]. So, early diagnosis and discontinuation of the culprit drug can be tremendously important in decreasing unfavorable outcomes.

While waiting for new recommendations about RA treatments during the COVID-19 pandemic, strict preventive measures should be taken to avoid any infection – whether with coronavirus or other common viruses like HSV – in order to prevent undesirable manifestations [8].

R E F E R E N C E S

1. Baigrie D, Bansal P, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis (Hypersensitivity Vasculitis). In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
2. Chhabria BA, Nampoothiri RV, Rajpal S, et al. Rare Association of Leukocytoclastic Vasculitis in Visceral Leishmaniasis. *Oman Med J*. 2019 Jan;34(1):66-9. doi: 10.5001/omj.2019.11.
3. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Gay MA, et al. Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine. *Arthritis Rheum*. 1996 Jun; 39(6):1016-20. doi: 10.1002/art.1780390619.
4. Kano K, Katayama T, Takeguchi S, et al. Biopsy-proven case of Epstein-Barr virus (EBV)-associated vasculitis of the central nervous system. *Neuropathology*. 2017 Jun;37(3): 259-64. doi: 10.1111/neup.12356.
5. Wetter DA, Dutz JP, Shinkai K, Fox LP. Cutaneous Vasculitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 4th ed. Beijing: Elsevier; 2018. P. 409-439.
6. Fujimoto M, Kaku Y, Yamakawa N, et al. Methotrexate-associated EBV-positive vasculitis in the skin: a report of two cases simulating rheumatoid vasculitis. *J Cutan Pathol*. 2016 Jun;43(6):520-5. doi: 10.1111/cup.12690.
7. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002 Jan;36(1):130-47. doi: 10.1345/aph.1A124.
8. Roongta R, Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3237-44. doi: 10.1007/s10067-020-05358-z. Epub 2020 Sep 6.

Received/Reviewed/Accepted
8.02.2022/24.04.2022/27.04.2022

Conflict of Interest Statement**Contributors**

Mohammad Shahidi Dadras and Hamideh Moravvej were involved in the diagnosis and management of the patients, and were responsible for the clinical part of the manuscript. Azadeh Rakhshan reported the result of the histopathological evaluation. Fahimeh Abdollahimajd, Reem Diab, and Ali Kaddah did the literature review and drafted the manuscript. Fahimeh Abdollahimajd and Hamideh Moravvej were responsible for final editing of the manuscript, and coordinated the study. All authors have read and approved the final manuscript.

Patient consent for publication

Written informed consent was obtained from the patients' families for publication of these case reports and any accompanying images.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Fahimeh Abdollahimajd <https://orcid.org/0000-0002-9463-0665>

Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры

Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Результаты терапии подагры у многих пациентов остаются неудовлетворительными, несмотря на доступность лекарственных средств и наличие рекомендаций по ее лечению. Помимо недостаточной приверженности пациентов лечению, на эту ситуацию среди других причин влияют врачебные ошибки. В статье рассмотрено несколько клинических случаев, демонстрирующих возможности рационального и аргументированного выбора уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; уратснижающая терапия; фебуксостат; лечение; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. Современная ревматология. 2022;16(3):85–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90

Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

The results of gout therapy in many patients remain unsatisfactory, despite the availability of drugs and recommendations for its treatment. In addition to poor adherence to treatment by patients, medical errors and other reasons influence this situation. The article considers several clinical cases demonstrating the possibilities of a rational choice of urate-lowering therapy.

Keywords: gout; urate-lowering therapy; febusostat; treatment; allopurinol.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):85–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90

Подагра – заболевание, связанное с развитием воспаления в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) [1], негативно влияющее на здоровье человека [2]. Рост заболеваемости подагрой, а также увеличение у таких пациентов частоты сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения [3].

Снижение сывороточного уровня уратов является основой успешного лечения подагры и в то же время может быть важным компонентом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек [4]. Для предотвращения приступов острого артрита и осложнений подагры необходимо максимально раннее назначение уратснижающих препаратов. Основная цель терапии – достижение и постоянное поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови (<360 мкмоль/л у всех пациентов, а в случае наличия тофусов, хронического артрита, подагрической артропатии – <300 мкмоль/л) [5]. Только при соблюдении этих условий возможен полный контроль над заболеванием (состояние стойкой ремиссии): отсутствие приступов артрита, боли в суставах, связанной с подагрой, рассасывание имеющихся тофусов и невозможность образования новых [6]. Рацио-

нальное применение препаратов, снижающих уровень МК в крови, в большинстве случаев позволяет добиться контроля над заболеванием [7].

Однако, несмотря на доступность действенных лекарственных средств и рекомендаций, включающих основные принципы их применения [5, 8, 9], у многих пациентов результаты терапии остаются неудовлетворительными. Например, во французской когорте больных подагрой целевой уровень МК в сыворотке крови был достигнут лишь в четверти случаев [10], а в США – в трети [11]. Помимо низкой комплаентности больных [12], одной из причин неудачного лечения подагры следует признать врачебные ошибки. Так, анализ выписных эпикризов, выданных пациентам с подагрой после завершения стационарного лечения, выявил, что лишь 37,5% из них получили необходимые рекомендации по контролю уровня МК, а 33% – по проведению уратснижающей терапии (УСТ) [13]. Эти ошибки способствуют прогрессированию подагры, увеличению числа больных с тяжелым хроническим артритом, функциональными нарушениями, сопутствующими заболеваниями, негативно влияют на качество и продолжительность жизни [14–17].

Тем не менее иногда врачебные ошибки могут иметь объективную причину. Несмотря на кажущуюся простоту и доступность существующих рекомендаций, определяющих базовые принципы терапии подагры, некоторые их положения спорны и противоречивы. Помимо этого, отсутствуют правила применения УСТ [18, 19], а в ряде клинических ситуаций следовать этим рекомендациям бывает затруднительно.

Приводим несколько клинических случаев, демонстрирующих возможности рационального, аргументированного выбора тактики УСТ.

Клиническое наблюдение 1

Пациент В., 36 лет, страдает подагрой с 26 лет. Диагноз установлен через год после первого приступа артрита, тогда же отмечалось повышение уровня МК в сыворотке крови >600 мкмоль/л. Получал аллопуринол 100 мг/сут, который принимал в указанной дозе до обращения в апреле 2019 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой). Уровень МК не контролировал, через 6–7 лет после дебюта артрит приобрел хронический характер, наблюдался рост подкожных тофусов. В первые 7 лет болезни при приступах артрита принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) исходно с хорошим эффектом, который в дальнейшем постепенно снижался.

При осмотре в НИИР им. В.А. Насоновой выявлены полиартрит с вовлечением суставов кистей и стоп, множественные подкожные тофусы той же локализации, а также тофусы в области коленных суставов. Индекс массы тела (ИМТ) — 33,39 кг/м². Рентгенография стоп: эрозивный артрит («симптом пробойника»). В анализах крови: сывороточный уровень МК — 567 мкмоль/л, креатинина — 60 мкмоль/л, СРБ — 10,4 мг/л.

Начато титрование дозы аллопуринола каждые 2–3 нед до 800 мг/сут, что позволило достичь целевого уровня МК (<300 мкмоль/л). В качестве профилактической противовоспалительной терапии пациент получал колхицин в дозе 0,5 мг/сут.

Основная ошибка, которая была допущена при проведении УСТ, — отказ от дальнейшего титрования дозы аллопуринола (для пациентов с сохранной функцией почек максимальная доза препарата — 900 мг/сут) [20, 21]. При этом стартовая доза препарата была выбрана правильно, так как высокие начальные дозы многократно увеличивают риск развития токсико-аллергических реакций, а скорость наращивания дозы не должна превышать 100 мг раз в 2–4 нед, что также снижает вероятность неблагоприятных реакций [19, 22].

Увеличить дозу аллопуринола до 800 мг/сут позволили его хорошая переносимость и сохранная функция почек у пациента. Хотя далеко не все экспертные и национальные организации рекомендуют снижать уровень МК <300 мкмоль/л, по крайней мере для пациентов с тяжелой подагрой такой подход оправдан, поскольку скорость рассасывания отложений кристаллов уратов возрастает обратно пропорционально уровню МК, начиная с уровня <360 мкмоль/л [18, 22–24]. Прием колхицина с профилактической целью улучшил приверженность пациента лечению, предотвратив развитие острых приступов артрита [7]. Возможность параллельного назначения профилактической противовоспалительной терапии в первые месяцы приема уратсни-

жающих препаратов должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае.

Необходимо отметить, что на титрование дозы аллопуринола до 800 мг/сут было затрачено длительное время, а сам этот процесс связан с необходимостью строго лабораторного и врачебного контроля. В данном случае успех лечения может считаться скорее исключением из правил, потому что реализовать такой подход удастся лишь у немногих пациентов, даже несмотря на очевидность достижения хорошего результата. В реальной клинической практике лечащие врачи боятся титровать дозу аллопуринола до максимально возможной, так как регулярный мониторинг не всегда легко осуществить, в том числе из-за того, что сами пациенты часто не соблюдают требования по увеличению дозы и контролю за безопасностью терапии. Таким образом, как у лечащего врача, так и у больного должна быть исходная уверенность в том, что они смогут выполнить все условия, необходимые для успешного лечения.

В случаях недостижения целевого уровня МК при использовании высоких доз аллопуринола или развития нежелательных явлений при его приеме (что встречается нередко) должно обсуждаться назначение фебуксостата, которое может дать хороший результат даже при предшествующей неэффективности аллопуринола, а также характеризуется лучшей приверженностью пациентов лечению [7, 12].

Клиническое наблюдение 2

Пациент А., 50 лет, дебют подагры в 2012 г., в возрасте 40 лет, с типичных острых артритов суставов стоп. Частота приступов, которые по рекомендации врача пациент купировал приемом НПВП, постепенно увеличивалась. Уровень МК в крови не контролировал. При обследовании в 2015 г. сывороточный уровень МК составил 750 мкмоль/л, установлен диагноз подагры. Кроме того, выявлено наличие хронического тубулоинтерстициального нефрита и хронической болезни почек (ХБП) III стадии. Аллопуринол, назначенный в дозе 100 мг/сут, пациент отменил самостоятельно через 1 мес после начала приема из-за отсутствия эффекта.

С 25 лет страдает артериальной гипертензией, антигипертензивную терапию получал нерегулярно. В 2020 г. (48 лет) впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой, где подтвержден диагноз подагры. При осмотре: артриты левого коленного сустава, I, II, IV и I, II плюснефаланговых суставов (ПФС) соответственно левой и правой стоп. ИМТ — 33,41 кг/м². При рентгенографии стоп внутрикостных тофусов не выявлено. При лабораторном обследовании отмечалось повышение сывороточного уровня МК до 460 мкмоль/л, креатинина — до 136 мкмоль/л, СРБ — 7,2 мг/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле EPI, — 52 мл/мин/1,73 м².

Пациенту был назначен аллопуринол, доза которого была постепенно увеличена до 300 мг/сут, однако это не привело к достижению целевого уровня МК (сывороточный уровень МК составил 430 мкмоль/л). В связи с этим препарат был заменен на фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Через 2 нед лечения фебуксостатом уровень МК в крови снизился до 302 мкмоль/л, через 5 мес — до 280 мкмоль/л, креатинина — до 107 мкмоль/л (СКФ — 69 мл/мин/1,73 м²). В качестве профилактической противовоспалительной терапии пациент успешно получал колхицин в дозе 0,5 мг/сут, за последующие полгода наблюдения зарегистрирован лишь один приступ артрита. Также была скорректирована антигипертензивная терапия.

Вероятность встретить на приеме больного с подагрой в сочетании с ХБП очень высока. До 70% взрослых пациентов с подагрой имеют расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², а 20–24% – <30 мл/мин/1,73 м² [25, 26]. При этом МК и подагра должны рассматриваться как факторы риска ХБП [27, 28], и, следовательно, терапия призвана решать две проблемы – контроль урикемии и замедление скорости прогрессирования ХБП [29–31].

Еще в 2012 г. ACR (American College of Rheumatology) были опубликованы рекомендации по лечению подагры, в которых наличие ХБП ≥II стадии предопределяло назначение УСТ уже после развития первого в жизни приступа артрита [24, 32]. Обоснованием этого послужили часто ограниченные возможности лечения приступов подагры у таких пациентов из-за сниженной функции почек, а не необходимость контроля урикемии (в случае «редких» приступов подагры при нормальной функции почек и отсутствии нефролитиаза предлагалось проводить симптоматическое и немедикаментозное лечение), а также потенциальное замедление прогрессирования ХБП. На сегодняшний день эти причины также могут являться базовыми для незамедлительного начала УСТ, независимо от исходной частоты приступов артрита [19].

Выбор УСТ при сниженной функции почек – один из краеугольных вопросов. Низкие дозы аллопуринола у пациентов с подагрой и ХБП, как правило, неэффективны. Например, по данным Н.Р. Jr. Schumacher и соавт. [33], добиться снижения уровня МК в крови <360 мкмоль/л ни у одного из 10 пациентов, принимавших аллопуринол 100 мг/сут, не удалось и консенсус в отношении возможности безопасного приема препарата в высокой дозе при сниженной функции почек не достигнут [34].

С. Yokose и соавт. [35] проанализировали 109 случаев тяжелых токсико-аллергических реакций у больных, принимавших аллопуринол, и пришли к заключению, что наличие ХБП увеличивало их вероятность в 1,88 раза. Целесообразность выбора аллопуринола в качестве препарата первой линии у пациентов с подагрой и ХБП сомнительна и по другой причине: анализ сравнительных исследований показал преимущество фебуксостата у таких больных в отношении не только уратснижающего эффекта, но и значений СКФ [36, 37]. J.W. Lee и К.Н. Lee [38] в ходе 4-летнего наблюдения за пациентами с умеренным снижением рСКФ не обнаружили отрицательной динамики при терапии фебуксостатом, тогда как при приеме аллопуринола она сохранялась. Более того, замена аллопуринола на фебуксостат способна стабилизировать функцию почек, а при продолжении терапии аллопуринолом снижение средних значений рСКФ сохраняется [39]. Наконец, в недавно проведенном первом сетевом метаанализе, в котором сравнивалось нефропротективное действие различных уратснижающих препаратов у пациентов с ХБП, подтверждено наличие такого действия у фебуксостата и топиросостата, но не у аллопуринола и пеллотиказы [40]. Таким образом, у пациентов с подагрой и ХБП оптимальным следует считать назначение именно фебуксостата.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Д., 43 года, начало подагры в 2019 г., в возрасте 40 лет, с типичного острого артрита правого и левого I ПФС, который купировал самостоятельно приемом НПВП. Вскоре после дебюта болезни был обследован по месту жительства,

установлен диагноз подагры, инициирована терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут. Через 2 нед лечение было отменено из-за появления кожной сыпи и зуда.

В марте 2021 г. (в возрасте 42 лет) пациент впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре: артрит правого I ПФС. Тофусов нет. Рентгенография стоп патологических изменений не выявила. При лабораторном обследовании отмечалось повышение сыровоточного уровня МК до 660 мкмоль/л и СРБ до 29,8 мг/л, уровень креатинина и рСКФ – в пределах нормальных значений (66 мкмоль/л и 113 мл/мин/1,73 м² соответственно).

Учитывая наличие кожной аллергии на прием аллопуринола, пациенту был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут, а в качестве профилактической противовоспалительной терапии – колхицин 0,5 мг/сут. Уровень МК сыровотки через 2 нед лечения фебуксостатом снизился до 311 мкмоль/л.

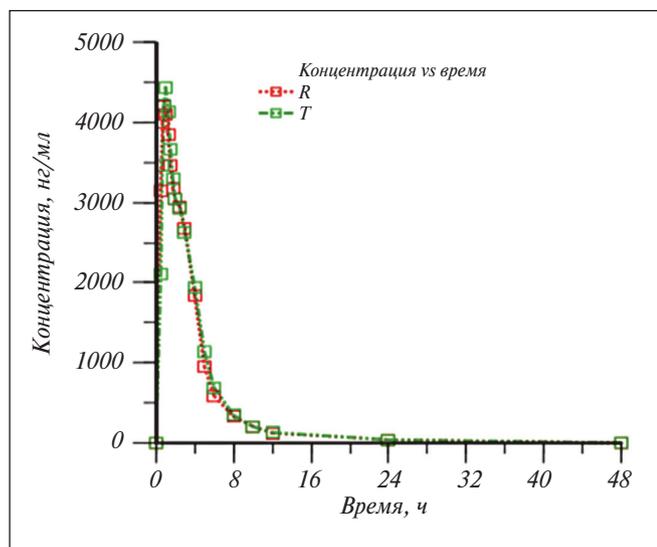
Прием аллопуринола сопряжен с хорошо изученным риском развития кожных реакций, в том числе тяжелых. Согласно данным реестра лекарственных препаратов, именно аллопуринол является наиболее частой причиной синдрома Стивенса–Джонсона и лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами в Европе, Израиле и Тайване [41, 42]. Хотя эти реакции чаще развиваются на фоне применения аллопуринола в исходной дозе >100 мг/сут, вероятность их появления сохраняется и при приеме низких доз препарата и необязательно связана с высокой концентрацией оксипуринола в сыровотке крови [43]. Чаще всего токсико-аллергические реакции манифестируют через несколько недель после начала терапии (через 4–6 нед) и, помимо разнообразных кожных реакций (сыпь, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, диффузная крупнопапулезная сыпь или эксфолиативный дерматит), проявляются быстрым ухудшением функции почек и печени, нередко – лихорадкой, лейкоцитозом и эозинофилией [44]. Учитывая, что смертность при приеме аллопуринола вследствие развития синдрома гиперчувствительности выше, чем при приеме других препаратов [45], правила его назначения (стартовая доза и дальнейшее ее титрование) должны соблюдаться неукоснительно. Повторное использование аллопуринола в случае предшествующего развития кожной реакции любой тяжести нецелесообразно и опасно.

Случаи перекрестных аллергических реакций между аллопуринолом и фебуксостатом возможны, но редки, поэтому назначение таким пациентам в качестве УСТ фебуксостата не имеет альтернативы [46].

Клиническое наблюдение 4

Пациент А., 40 лет, дебют подагры в 2015 г., в возрасте 33 лет, с острых артритов правого и левого I ПФС. При рецидивах артрита самостоятельно принимал НПВП, глюкокортикоиды короткими курсами. В марте 2017 г. консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре: артриты II–IV пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, I–IV ПФС, коленных и локтевых суставов. При поляризационной микроскопии обнаружены кристаллы МУН, при лабораторном обследовании – повышение сыровоточного уровня МК до 760 мкмоль/л. Креатинин сыровотки – 76 мкмоль/л, СРБ – 47,8 мг/л, уровень глюкозы – 5,3 ммоль/л, рСКФ – 112 мл/мин/1,73 м².

После диагностирования подагры получал аллопуринол с титрованием дозы до 900 мг/сут, однако при этом сохранялись



Усредненные фармакокинетические кривые фебуксостата в образцах плазмы добровольцев после приема препарата (сравнения (R) и исследуемого препарата (T); график в линейном масштабе)

артриты и уровень МК >600 мкмоль/л (678 мкмоль/л). Далее в качестве УСТ был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут, доза которого впоследствии увеличена до 120 мг/сут. На фоне этой терапии целевой уровень МК не достигнут, но он был существенно ниже, чем при приеме аллопуринола (373 мкмоль/л). В качестве противовоспалительной терапии пациент принимал колхицин и НПВП.

Данные клинических исследований показывают, что у значительной части больных титрование дозы аллопуринола не приводит к достижению целевого уровня МК в сыворотке крови. Так, в исследовании LASSO, в котором участвовали 1735 больных подагрой, титрование дозы аллопуринола до максимальной и оптимальной по мнению врача было необязательным [47]. В итоге спустя 6 мес терапии целевой уровень МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) был зафиксирован всего у 35,9% пациентов, в том числе при приеме <300 мг/сут аллопуринола — лишь у 22,4% пациентов. Эффективность фебуксостата и, следовательно, вероятность достижения це-

левого уровня МК, намного выше, причем это возможно у большей части пациентов с предшествующей неэффективностью даже максимально допустимых доз аллопуринола (85%) [48]. Следует отметить, что, если целевой уровень МК не достигнут, но существенно уменьшается относительно исходных значений, как в представленном случае, это может затормозить прогрессирование подагры, минимизировать частоту приступов и улучшить качество жизни [49]. Альтернативой могло бы быть комбинированное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол или фебуксостат) и препаратов, оказывающих урикозурическое действие [50], но, во-первых, в Российской Федерации они не зарегистрированы, а, во-вторых, их использование сопряжено с большим числом ограничений и высокой вероятностью развития нежелательных явлений.

Безусловно, решение о назначении УСТ принимается в каждом случае индивидуально, но следование ее базовым принципам, среди которых достижение и поддержание целевого уровня МК, выбор фебуксостата в качестве терапии первой линии при ХБП, непереносимости и неэффективности аллопуринола, на сегодняшний день нужно признать максимально обоснованным и оправданным. В связи с этим представляется своевременной регистрация в Российской Федерации нового препарата Подагрель (фебуксостат). Данный препарат полностью биоэквивалентен по всем ключевым параметрам оригинальному фебуксостату и не уступает ему по профилю безопасности, что подтверждено соответствующим открытым рандомизированным перекрестным исследованием сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Фебуксостат, капсулы, 120 мг¹ и Аденирикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг² с участием здоровых добровольцев при однократном приеме натошак [51].

Так, фармакокинетические показатели, характеризующие динамику концентрации в плазме крови сравниваемых препаратов, были полностью эквивалентны (см. рисунок). Кроме того, как показали данные исследования, препараты имели сопоставимый профиль безопасности, характеризующийся как хороший. При этом Подагрель отличается доступной ценой, а его капсулированная форма удобна для применения, содержит минимальное количество сопутствующих компонентов, что способствует лучшей приверженности больных лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Барскова ВГ, Насонова ВА. Современная дефиниция подагры. Клиническая геронтология. 2005;11(4):1-6. [Barskova VG, Nasonova VA. Modern definition of gout. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(4):1-6. (In Russ.).]
- Punzi L, Scanu A, Galozzi P, et al. One year in review 2020: gout. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2020;38(5):807-21. Epub 2020 Oct 2.
- Elfishawi MM, Zleik N, Kvrjic Z, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):574-9. doi: 10.3899/jrheum.170806. Epub 2017 Dec 15.
- Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. Терапевтический архив. 2019;91(5):120-8. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate-reducing therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-8. (In Russ.).]
- Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64. [Nasonov EL. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64].
- Dalbeth N, Stamp LK, Taylor WJ. What is remission in gout and how should we measure it? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1007-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa853.
- Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных

¹«АКРИХИН» (Россия).

²ООО «Берлин-Хеми» (Германия).

- препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50-6. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-6. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56.
8. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
9. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1403-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
10. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, et al. Patients With Early-Onset Gout and Development of Earlier Severe Joint Involvement and Metabolic Comorbid Conditions: Results From a Cross-Sectional Epidemiologic Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul;71(7):986-92. doi: 10.1002/acr.23706. Epub 2019 Jun 12.
11. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-9. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
12. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(4):70-5. [Chikina MN, Il'inykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-5. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75.
13. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):3-9. [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorob'ev PA. Elderly patient with gout, treatment by a therapist. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2015;21(5-6):3-9. (In Russ.).]
14. Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Mar;18(2):199-203. doi: 10.1097/01.bor.0000209435.89720.7c.
15. Weaver AL, Cheh MA, Kennison RH. How PCP education can impact gout management: the gout essentials. *J Clin Rheumatol*. 2008 Oct;14(5 Suppl):S42-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181896b1e.
16. Keenan RT, Lehman RA, O'Brien WR, et al. Gout management in primary care vs. rheumatology: evidence for suboptimal treatment [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):1110
17. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):200-1. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27. Epub 2017 Mar 2.
18. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Образ жизни (часть 2). Современная ревматология. 2021;15(2):83-8. [Eliseev MS. Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout. Lifestyle (part 2). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):83-88. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-83-8.
19. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129-33. [Eliseev MS. Recommendations of the American College of Rheumatology (2020) on the management of patients with gout: what's new and what's controversial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):129-33. (In Russ.).]
20. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):826-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676. Epub 2012 Jun 7.
21. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):892-7. doi: 10.1136/ard.2008.091462. Epub 2008 Jul 16.
22. Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017 Apr 28;127(4):267-77. doi: 10.20452/pamw.4001. Epub 2017 Apr 21.
23. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1056-9. doi: 10.1093/rheumatology/kex150.
24. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
25. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):679-87.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033. Epub 2012 May 23.
26. Roughley M, Belcher J, Mallen C, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 1;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
27. Badve SV, Brown F, Hawley CM, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011 May;7(5):295-300. doi: 10.1038/nrneph.2010.186. Epub 2011 Feb 15.
28. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):134-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021. Epub 2012 Oct 9.
29. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
30. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
31. Premachandra KH, Day RO, Roberts DM. Managing hyperuricemia and gout in chronic kidney disease: a clinical conundrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 Mar 1;30(2):245-51. doi: 10.1097/MNH.0000000000000691.
32. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773.
33. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
34. Чикина МН, Елисеев МС. Спорные вопросы терапии подагры. Фарматека. 2020;27(13):58-64. [Chikina MN, Eliseev MS. Controversial issues of gout therapy. *Farmateka*. 2020;27(13):58-64. (In Russ.).]
35. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ*. 2019 Sep 30;

- 191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/staj.190339.
36. Елисеев МС. Лечение подагры при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2021;(17):36-41. [Eliseev MS. Treatment of gout in chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;(17):36-41. (In Russ.)].
37. Hu AM, Brown JN. Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3287-94. doi: 10.1007/s10067-020-05079-3. Epub 2020 May 16.
38. Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019 Mar;51(3):467-73. doi: 10.1007/s12555-018-2051-2. Epub 2019 Jan 2.
39. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1300-8. doi: 10.1007/s10157-018-1580-4.
40. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):911-9. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12.
41. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):25-32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.036. Epub 2007 Oct 24.
42. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501.
43. Puig J, Casas E, Ramos T, et al. Plasma oxypurinol concentration in a patient with allopurinol hypersensitivity. *J Rheumatol*. 1989 Jun;16(6):842-4.
44. Zinger JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*. 1986 Jan;29(1):82-7. doi: 10.1002/art.1780290111.
45. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J*. 2008 May;49(5):384-7.
46. Lin CW, Huang WI, Chao PH, et al. Risk of cutaneous adverse reactions associated with allopurinol or febuxostat in real-world patients: A nationwide study. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13316. doi: 10.1111/ijcp.13316. Epub 2019 Feb 28.
47. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005. Epub 2015 May 21.
48. Chikina M, Eliseev M, Sheliabina O. Application of the EULAR 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a sixmonth prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1761.
49. Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. Современная ревматология. 2021; 15(3):62-8. [Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
50. Perez-Ruiz F, Dalbeth N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):658-68. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
51. <https://e.mail.ru/inbox/0:16529805012136409060/0/#:~:text=%D0%B0%20%D0%B2%20%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B5,desc%26pagenum%3D1>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2022/26.04.2022/28.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «АКРИХИН». 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 АКРИХИН. 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.

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

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

Пигментный виллонодулярный синовит: обзор литературы и описание клинического случая

Денисов Л.Н., Нестеренко В.А., Смирнов А.В.

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

Пигментный виллонодулярный синовит (ПВНС) – редкое заболевание, диагностика которого представляет определенные сложности. Это связано с отсутствием характерных этиологических факторов и клинических проявлений ПВНС, а также с недостаточным уровнем знаний у врачей. В статье представлены обзор литературы, посвященный диагностике и лечению ПВНС, а также клинический случай, особенностью которого является поздняя диагностика данного заболевания, несмотря на наличие его определенных клинико-морфологических проявлений.

Ключевые слова: пигментный виллонодулярный синовит; теносиновальная гигантоклеточная опухоль; диагностика; лечение, клинический случай.

Контакты: Лев Николаевич Денисов; Lev-denisov1941@mail.ru

Для ссылки: Денисов ЛН, Нестеренко ВА, Смирнов АВ. Пигментный виллонодулярный синовит: обзор литературы и описание клинического случая. Современная ревматология. 2022;16(3):91–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-91-95

Pigmented villonodular synovitis: literature review and case report

Denisov L.N., Nesterenko V.A., Smirnov A.V.

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

Pigmented villonodular synovitis (PVNS) is a rare disease, its diagnosis has certain difficulties. This is due to the absence of characteristic etiological factors and clinical manifestations of PVNS, as well as the insufficient level of knowledge among doctors. The article presents a review of the literature on the diagnosis and treatment of PVNS, as well as a clinical case, which peculiarity is the late diagnosis of this disease, despite the presence of its certain clinical and morphological manifestations.

Keywords: pigmented villonodular synovitis; tenosynovial giant cell tumor; diagnostics; treatment, clinical case.

Contact: Lev Nikolaevich Denisov; Lev-denisov1941@mail.ru

For reference: Denisov LN, Nesterenko VA, Smirnov AV. Pigmented villonodular synovitis: literature review and case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):91–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-91-95

Теносиновальная гигантоклеточная опухоль, или гигантоклеточная опухоль сухожильных влагалищ, – группа патологических состояний, обычно поражающих синовиальную оболочку суставов, синовиальные сумки и сухожильные влагалища. Процесс может локализоваться внутри- или внесуставно и классифицироваться по клиническим симптомам и по биологическим признакам как локализованный или диффузный. Последний вариант известен как пигментный виллонодулярный синовит (ПВНС) [1]. Его локальные формы считаются доброкачественными, диффузные формы являются более агрессивными, деструктивными и могут включать злокачественный компонент.

Длительное время продолжалась дискуссия об этиопатогенезе и дефиниции болезни. Первое сообщение о ПВНС принадлежит французскому хирургу М. Chassaignac [2], который описал поражение синовиальных влагалищ II и III пальцев кисти и высказал предположение о его опухолевой природе. Затем были публикации о роли воспаления в патогенезе ПВНС. Только в 1941 г. Н.Л. Jaffe и соавт. [3] предложили термин «пигментный виллонодулярный синовит», объединивший поражения синовиальных оболочек, суставной кап-

сулы, синовиальных сумок и сухожильных влагалищ, ранее известные как «ксантогранулема», «гигантоклеточная опухоль». В 1968 г. большинство исследователей поддержали точку зрения об неопухолевой этиологии заболевания, основанной на моделях повторных внутрисуставных кровоизлияний, возможной роли микротравм, ортопедических вмешательств и нарушения липидного обмена [4–8]. Однако до конца не исключалась вероятность опухолевого процесса с наличием выраженной пролиферации фибробластов, гистиоцитов многоядерных клеток и ряда цитогенетических аномалий [9–12].

В настоящее время ПВНС относят к редким доброкачественным идиопатическим пролиферативно-дистрофическим заболеваниям, сопровождающимся развитием в синовиальной оболочке суставов, синовиальной капсуле, синовиальной сумке и влагалищах сухожилий ворсинчатых и узловых образований [13, 14].

Частота ПВНС составляет 1 случай на 1,8 млн человек в год [15]. Как правило, заболевают взрослые лица 20–60 лет, преимущественно 20–30 лет, чаще женщины, чем мужчины (соотношение – 2:1). В 4–5-й возрастной декадах регистри-

руются в основном локальные формы, в более раннем возрасте – диффузные.

Локальные формы чаще обнаруживаются в пальцах кистей (85%), вблизи от синовиальной оболочки или межфаланговых суставов и преимущественно на ладонной поверхности по сравнению с дорзальной. Другие локализации включают запястье, пальцы стоп, голеностопный, коленный, тазобедренный и локтевой суставы [15]. Внутрисуставные формы в большинстве случаев развиваются в коленных суставах.

Диффузные формы являются главным образом внутрисуставными и в основном (75%) выявляются в коленных, тазобедренных или плечевых суставах, хотя в патологический процесс могут вовлекаться все синовиальные суставы (височно-нижнечелюстной, межпозвоночные и др.). Нередко отмечается двустороннее поражение коленных или голеностопных суставов или мультифокальные формы [16–19].

При *экстраартикулярной и сухожильно-влагалищной формах* происходит медленное прогрессирование, безболезненные утолщения мягких тканей могут вызывать напряжение кожи в пальцах кистей или стоп, приводя к дискомфорту при ношении обуви. При *артикулярной форме* также ощущается дискомфорт, связанный с повторяющимся опуханием суставов и ограничением движений в них. В коленных суставах могут развиваться блокировка, псевдосимптоматика поражения менисков или нестабильности суставов.

Таким образом, до настоящего времени диагностика ПВНС представляет определенные трудности в связи с отсутствием характерной клинической картины. Клинический осмотр неспецифичен, но в уточнении диагноза могут помочь следующие показатели: молодой возраст; типичная локализация, особенно наличие дополнительных масс в мягких тканях суставов верхних и нижних конечностей; поражение одного сустава с медленным прогрессированием и отсутствием признаков другой патологии (полиартрит, подагра, начинающаяся гемофилическая артропатия и др.).

Инструментальная диагностика ПВНС включает стандартное рентгенологическое исследование, которое является обязательным и способствует выявлению костной патологии в 33% случаев при диффузной форме. Костные изменения в форме цист наиболее часто обнаруживаются в суставах верхних конечностей и тазобедренном суставе. Цисты определяются в ненагруженных участках, часто симметричные и без признаков кальцификации.

УЗИ используется широко (но не заменяет магнитно-резонансную томографию – МРТ) и позволяет визуализировать утолщения мягких тканей различных видов с конкретной локализацией. Также при доплеровском УЗИ выявляется гипертрофия синовиальной ткани, которая указывает на необходимость проведения биопсии синовию [20].

Сегодня «золотым стандартом» диагностики ПВНС остается МРТ, с помощью которой можно не только детально охарактеризовать изменения в суставе, дифференцировать их от других заболеваний, выявляя типичный для ПВНС гемосидероз, но и оценить степень поражения, включая экстраартикулярные нарушения и стадию процесса [21, 22]. МРТ имеет практическое значение и для дальнейшего динамического наблюдения [23, 24]. В то же время ее результаты не являются окончательными для установления диагноза, поэтому необходимы цитологическое исследование сино-

виальной жидкости и морфологический анализ синовиальной оболочки [25, 26].

Микроскопически в пораженной ткани определяется большое количество макрофагов, заполненных липидами и гемосидерином, иногда встречаются гигантские многоядерные клетки. Отмечается пролиферация клеток синовиальной оболочки с образованием узлов, содержащих клеточный инфильтрат из фибробластов, лимфоцитов и макрофагов с жировыми отложениями. Проллиферация может иметь ворсинчатый, узловый и смешанный характер. Синовиальная жидкость обычно ксантохромная, с примесью крови [27, 28].

Несмотря на улучшение диагностических возможностей, существенного прогресса в лечении ПВНС, особенно диффузных форм, не достигнуто. В клинической практике используются хирургическая синовэктомия в открытом или артроскопическом варианте, радиосиновэктомия, дистанционная лучевая терапия, криохирургия, артропластика, артродез, иммунотерапия и, наконец, ампутация [29–31].

Редкость ПВНС практически исключает проведение рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффекта различных терапевтических подходов, поэтому возможны только наблюдательные исследования. В ряде работ у пациентов с рецидивом ПВНС с относительно хорошим результатом применялись локально и системно ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). Было отмечено клиническое улучшение с выраженным снижением уровня макрофагов и экспрессии ФНО α в синовиальной оболочке [32].

U. Fiocco и соавт. [33] сообщили о 2 пациентах с рецидивом ПВНС коленного сустава, которым успешно проведена терапия этанерцептом: улучшилась функция сустава и снизилась воспалительная активность, подтвержденная регрессией синовиальной пролиферации в суставе. Также получены положительные результаты при внутрисуставных введениях адалимумаба [34]. Теоретическим обоснованием целесообразности применения иФНО α является обнаружение ФНО α в синовию больных ПВНС [35].

Использование противоопухолевого препарата иматиниба, который является ингибитором сигнального каскада тирозинкиназы, привело к уменьшению очагов поражения в 50% случаев и стабилизации болезни в 33% [36]. В длительном ретроспективном исследовании, включавшем 29 больных с ПВНС, леченных иматинибом, наблюдалась полная ремиссия у 1 (4%) из них, частичная ремиссия у 4 (15%) и стабилизация заболевания у 20 (74%) [37].

В 2020 г. были опубликованы данные слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности пексидартиниба (ингибитор рецептора колониестимулирующего фактора – CSF1R), в котором участвовали 120 пациентов, 61 из которых получал препарат, 59 – плацебо. На 25-й неделе в группе активного лечения в 39% случаев выявлен общий ответ по RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версии 1.1 по сравнению с отсутствием такого результата в группе плацебо ($p < 0,0001$). Полный ответ достигнут у 15% пациентов, частичный – у 24% [38]. Однако после отмены терапии отмечено прогрессирование ПВНС.

В настоящее время хирургическое вмешательство и лучевая терапия остаются основными методами лечения ПВНС. При симптоматических локализованных формах рекомендуется максимальная резекция синовиальной оболочки. При симптоматических артикулярных диффузных формах резекция

должна быть по возможности полной (комбинированная артроскопическая и открытая операция на коленном или тазобедренном суставе).

Изотопный синовиоортез или дистанционная радиотерапия могут использоваться как адьюванты, особенно если синовэктомия была неполной. В случаях рецидивов и быстрого прогрессирования тотальная резекция невыполнима или вызывает серьезные осложнения, поэтому выбор проводится между субтотальной резекцией или исключительно адьювантной терапией [39–45].

Приводим описание клинического случая, демонстрирующего трудности диагностики ПВНС.

Клиническое наблюдение

Пациентка З., 31 год, консультирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» дистанционно (по медицинским документам) в октябре 2020 г. Направительный диагноз: хронический синовит левого коленного сустава, киста Бейкера.

Считает себя больной с декабря 2015 г., когда после травмы появилась боль в левом коленном суставе, сопровождавшаяся припухлостью и чувством дискомфорта. Травматологом-ортопедом установлен диагноз синовита левого коленного сустава, кисты Бейкера. Назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные введения бетаметазона. Отмечалось временное улучшение, однако рецидивы синовита повторялись каждые 2–3 мес. В 2016 г. проведена артроскопическая синовэктомия с пластикой передней крестовидной связки. В последующем (с 2016 по 2019 г.) боль в левом коленном суставе периодически усиливалась, наблюдалось его припухание с ощущением дискомфорта. Трижды в год получала внутрисуставные инъекции бетаметазона, редко использовала НПВП и локально мази, содержащие метилсалицилат, левоментол и камфору. В июле 2019 г. в связи с сохраняющимися жалобами на умеренную боль в левом коленном суставе, его припухание и чувство дискомфорта проведено дополнительное обследование. В анализах крови: $Hb - 123 \text{ г/л}$, эр. — $4,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, л. — $5,3 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 14 мм/ч , СРБ — $0,5 \text{ мг/л}$, ревматоидный фактор (РФ) — $9,4 \text{ МЕ/мл}$.

МРТ левого коленного сустава от 23.02.2020 г.: признаки пателлофemorального артроза I степени (по Kellgren–Lawrence), синовиальный выпот в суставе. Киста Бейкера. Состояние после аугментации передней крестообразной связки, парциальной менискэктомии наружного мениска (рис. 1).

25.07.2020 г. под проводниковой анестезией выделено и удалено опухолевидное образование, размером $6,0 \times 4,0 \text{ см}$, исходящее из полости коленного сустава. По данным гистологического исследования стенка кисты представлена фиброзно-жировой тканью с умеренным отеком, с выстилкой преимущественно из уплощенного эпителия, местами с признаками гиперплазии и отложениями гемосидерина. Вскрытое кистозное образование имело серовато-желтую наружную поверхность, размер $4 \times 2 \times 1,5 \text{ см}$, светло-серую складчатую внутреннюю поверхность.

В ходе дистанционной консультации на основании жалоб пациентки, анализа болезни, клинической симптоматики, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также гистологического исследования биопсийного материала был установлен диагноз ПВНС. Рекомендовано оперативное вмешательство — синовэктомия.

22.10.2020 г. пациентка поступила в травматологическое отделение одного из медицинских центров Уфы. При осмотре опре-

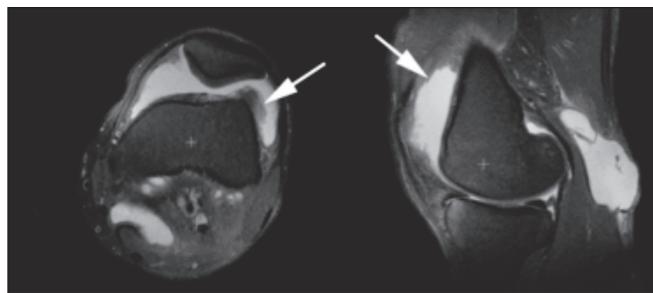


Рис. 1. МРТ левого коленного сустава. Определяется большое количество свободной жидкости в боковых и верхнепереднем заворотах сустава. Крупная киста Бейкера в проекции подколенной ямки. Гипертрофия синовиальной оболочки сустава (стрелки). Внутрикостные структурные изменения в бедренной и большеберцовых костях отсутствуют

Fig. 1. MRI of the left knee joint. A large amount of free fluid is determined in the lateral and upper anterior torsion of the joint. Large Baker's cyst in the popliteal fossa. Hypertrophy of the synovium of the joint (arrows). There are no intraosseous structural changes in the femur and tibia



Рис. 2. Ворсинчатые разрастания синовиальной оболочки с отложениями гемосидерина

Fig. 2. Villous growths of the synovial membrane with deposits of hemosiderin

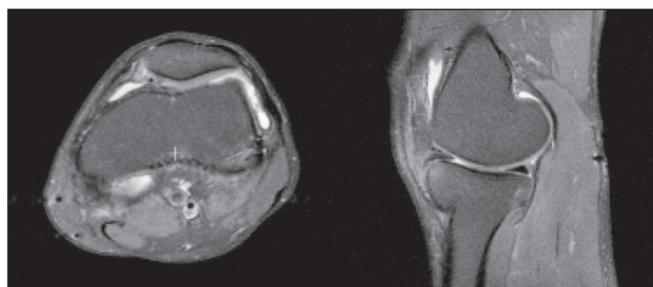


Рис. 3. МРТ левого коленного сустава в динамике. Значительно уменьшилось количество свободной жидкости в боковых и верхнепереднем заворотах сустава. Киста Бейкера в подколенной ямке и гипертрофированная синовиальная оболочка не определяются. Внутрикостные изменения отсутствуют

Fig. 3. MRI Dynamic of the left knee joint. The amount of free fluid in the lateral and upper anterior torsion of the joint significantly decreased. Baker's cyst in the popliteal fossa and hypertrophic synovial membrane are not detected. There are no intraosseous changes

делялся умеренный отек левого коленного сустава, движения в полном объеме, мышцы умеренно гипотрофированы, положительный тест Лихмана (оценка степени смещения голени вперед при недостаточности функции передней крестообразной связки). Анализы крови и мочи без патологических изменений.

В день поступления выполнена синовэктомия левого коленного сустава. Результаты гистологического исследования биопсийного материала: ворсинчатые разрастания синовиальной оболочки с очаговыми отложениями гемосидерина и воспалительным инфильтратом из лимфоцитов, макрофагов, фибробластов и волокнистой соединительной ткани. Морфологическая картина ПВНС (рис. 2).

При дальнейшем наблюдении (2021 г.) сохраняется положительная клиническая и МРТ-динамика (рис. 3).

Обсуждение. Особенностью представленного случая является поздняя диагностика редко встречающегося заболевания суставов, обусловленная недостаточным знанием врачами клинических, инструментальных и морфологических проявлений ПВНС. Заподозрить наличие этого заболевания

у пациентки позволяли такие признаки, как моноартрит коленного сустава с часто рецидивирующим синовитом, устойчивый к многократному введению бетаметазона, при нормальных показателях РФ, СРБ, отсутствии этиологического инфекционного агента. Уже при первом гистологическом исследовании синовиальной оболочки диагноз ПВНС подтверждало наличие фиброзно-жировой ткани с умеренным отеком, с выстилкой преимущественно из уплощенного эпителия, с признаками гиперплазии и отложениями гемосидерина, кистозное образование с серовато-желтой поверхностью снаружи и складчатой поверхностью внутри. После установления ревматологом диагноза ПВНС проведена синовэктомия. Результаты морфологического исследования также соответствовали диагнозу ПВНС.

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует важность ранней диагностики этого заболевания, которая должна основываться на тщательном анализе клинической симптоматики, данных лабораторных и инструментальных методов обследования.

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

- De Saint Anbain Somerhausen N, van de Ryn M. Genosynovial giant cell tumor. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendorn PCW, Mertens F, editors. 4th ed. Lyon: ARC; 2013. P. 100-3.
- Chassaignac M. Cancer de la gaine des tendons. *Gazette des Hôpitaux Civils et Militaires*. 1952;(47):180-5.
- Jaffe HL, Lichtenstein L, Jutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis: a discussion of the synovial and bursal equivalent of the tenosynovial lesion commonly denoted as xanthoma, xanthogranuloma, giant cell tumor or myeloplaxoma of the tendon sheath, with some consideration of this tendon sheath lesion itself. *Arch Pathol* 1941;31:731-65.
- Byers PD, Cotton RE, Deacon OW, et al. The diagnosis and treatment of pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1968 May;50(2):290-305.
- Myers BW, Masi AT. Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis. A clinical epidemiological study of 166 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1980 May;59(3):223-38.
- Sharma V, Cheng EV. Outcomes after Excision of Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Nov;467(11):2852-8. doi: 10.1007/s11999-009-0922-7. Epub 2009 Jun 20.
- Ma X, Shi G, Xia C, et al. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective study of seventy five cases (eighty one joints). *Int Orthop*. 2013 Jun;37(6):1165-70. doi: 10.1007/s00264-013-1858-9. Epub 2013 Mar 19.
- Max X, Shi G, Xia C, et al. Unusual case of pigmented villonodular synovitis after arthroplasty. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Apr 15;7(4):1150-4. eCollection 2014.
- Rao AS, Vigorita VJ. Pigmented villonodular synovitis (giant cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A Review of eighty one cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1984 Jan;66(1):76-94.
- Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, et al. Long-term outcome of the treatment of high risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery. *Cancer*. 2012 Oct 1;118(19):4901-9. doi: 10.1002/cncr.26529. Epub 2012 Jan 26.
- Mankin H, Trahan C, Hornicer F. Pigmented villonodular synovitis in joints. *J Surg Oncol*. 2011 Apr;103(5):386-9. doi: 10.1002/jso.21835. Epub 2010 Dec 29.
- Joriaut P, Djian P, Boyer T, et al. Arthroscopic treatment of localized pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Aug;20(8):1550-3. doi: 10.1007/s00167-011-1747-y. Epub 2011 Nov 12.
- Klippel JH, Stone JH, Crofford SJ, White PH, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. New York: Springer-Verlag; 2008. 721 p.
- Krause FG, Wroblewski JA, Younger ASE. Pigmented villonodular synovitis in both hindfeet. *Can J Surg*. 2009 Apr;52(2):E38-9.
- Ushijima M, Hashimoto M, Tsuneyoshi M, et al. Giant cell tumor of tendon sheath (nodular tenosynovitis). A study of 207 cases to compare the large joint group with common digit group. *Cancer*. 1986 Feb 15;57(4):875-84. doi: 10.1002/1097-0142(19860215)57:4<875::aid-cncr2820570432>3.0.co;2-y.
- Botez P, Don Sirbu PD, Grierosu N, et al. Adult multifocal pigmented villonodular synovitis-clinical review. *Int Orthop*. 2013 Apr;37(4):729-33. doi: 10.1007/s00264-013-1789-5. Epub 2013 Jan 30.
- Goin F, Noailles T. Localized and diffuse forms of tenosynovial giant cell tumor (formerly giant cell tumor of the tendon sheath and pigmented villonodular synovitis). *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017 Feb;103(1S):S91-S97. doi: 10.1016/j.otsr.2016.11.002. Epub 2017 Jan 2.
- Kramer DE, Frassica FJ, Frassica DA, et al. Pigmented villonodular synovitis of the knee: diagnosis and treatment. *J Knee Surg*. 2009 Jul;22(3):243-54. doi: 10.1055/s-0030-1247756.
- Dines JS, Berardino TM, Wells JL, et al. Long-term follow-up of surgically treated localized pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 2007 Sep;23(9):930-7. doi: 10.1016/j.arthro.2007.03.012.
- Middleton WD, Patel V, Teeffley SA, et al. Giant cell tumour of the tendon sheath: analysis of sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Aug;183(2):337-9. doi: 10.2214/ajr.183.2.1830337.
- Cheng XG, You YH, Liu W, et al. MRI features of pigmented villonodular synovitis (PVNS). *Clin Rheumatol*. 2004 Feb;23(1):31-4. doi: 10.1007/s10067-003-0827-x. Epub 2004 Jan 9.
- Stoller DW. *Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics and Sport Medicine*. 3rd ed. Vol. 1. Lippincott&Wilkins; 2006. P. 2336
- Wan JM, Magarelli N, Peh WCG, et al. Imaging of giant cell tumor of the tendon sheath. *Radiol Med*. 2010 Feb;115(1):141-51. doi: 10.1007/s11547-010-0515-2.
- Friedman T, Chen T, Chang G. MRI Diagnosis of Recurrent pigmented villonodular synovitis following total joint arthroplasty. *HSS J*. 2013 Feb;9(1):100-5. doi: 10.1007/s11420-012-9283-y. Epub 2012 Aug 28.
- Parikh SN, Chen AL, Ergas E. Localized pigmented villonodular synovitis: arthroscopic diagnosis and management of an "invisible"

- lesion. *Arthroscopy*. Jul-Aug 2002;18(6):E31. doi: 10.1053/jars.2002.31832.
26. Aurigan JC, Bohu Y, Lefevre N, et al. Primary arthroscopic synovectomy for pigmented villonodular synovitis of the knee: recurrence rate and functional outcomes after a mean follow-up of seven years. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013 Dec;99(8):937-43. doi: 10.1016/j.otsr.2013.08.004. Epub 2013 Oct 23.
27. Ochli S, Fossbender HG, Neureiter D, et al. Cell population involved in pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):463-70.
28. Krenn V, Morawietz L, Kunig A, Haeupl T. Differential diagnosis of chronic synovitis. *Pathologie*. 2006 Nov;27(6):402-8. doi: 10.1007/s00292-006-0866-6.
29. Mohler DG, Kessler BD. Open synovectomy with cryosurgical adjuvant for treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Bull Hosp Jt Dis*. 2000;59(2):99-105.
30. Blanco CE, Leon HO, Guthrie TB. Combined partial arthroscopic synovectomy and radiation therapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 2001 May;17(5):527-31. doi: 10.1053/jars.2001.24068.
31. De Ponti A, Sansone V, Malcher MD. Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. Jul-Aug 2003;19(6):602-7. doi: 10.1016/s0749-8063(03)00127-0.
32. Kroot EJ, Kraan MC, Smeets TJ, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade in treatment resistant pigmented villonodular synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):497-9. doi: 10.1136/ard.2004.025692. Epub 2004 Aug 5.
33. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, et al. Intra-articular treatment with the TNF- α antagonist, etanercept, in severe diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Rheumatismo*. Oct-Dec 2006;58(4):268-74.
34. Kodak S. Intraarticular adalimumab in a patient with pigmented villonodular synovitis. *Rheumatol Int*. 2011 Feb;31(2):251-4. doi: 10.1007/s00296-009-1185-z. Epub 2009 Oct 10.
35. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, et al. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):821-2. doi: 10.1093/annonc/mdn033. Epub 2008 Feb 21.
36. Ravi V, Wang WL, Lewis VO. Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *Curr Opin Oncol*. 2011 Jul;23(4):361-6. doi: 10.1097/CCO.0b013e328347e1e3.
37. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1649-55. doi: 10.1002/cncr.26409. Epub 2011 Aug 5.
38. Benner B, Good L, Quiroga D, et al. Pexidartinib, a Novel Small Molecule CSF-1R Inhibitor in Use for Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Systematic Review of Pre-Clinical and Clinical Development. *Drug Des Devel Ther*. 2020 May 4;14:1693-704. doi: 10.2147/DDDT.S253232. eCollection 2020.
39. Akinci O, Akalin Y, Ineru M, Eren A. Long-term results of surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(3):149-55. doi: 10.3944/AOTT.2011.2442.
40. Rauh PB, Bernard J, Craig DM. Pigmented villonodular synovitis of the knee: over-age five years follow-up of arthroscopic treatment. *J South Orthop Assoc. Summer* 2002;11(2):88-92.
41. de Carvalho LH Jr, Soares LF, Goncalves MB, et al. Long-term success in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with subtotal synovectomy and radiotherapy. *Arthroscopy*. 2012 Sep;28(9):1271-4. doi: 10.1016/j.arthro.2012.02.007. Epub 2012 May 2.
42. Pakk G, Kim YS, Kim JH, et al. Low-dose external beam radiotherapy as a postoperative treatment for patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Acta Orthop*. 2012 Jun;83(3):256-60. doi: 10.3109/17453674.2012.678803. Epub 2012 Apr 11.
43. Shabat S, Kollender Y, Merimsky O, et al. The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis in large joints. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1113-8. doi: 10.1093/rheumatology/41.10.1113.
44. Mollon B, Lee A, Russe JW, et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: an individual patient metaanalysis. *Bone Joint J*. 2015 Apr;97-B(4):550-7. doi: 10.1302/0301-620X.97B4.34907.
45. Al Farii H, Zhou S, Turcotte R. The surgical outcome and recurrence rate of tenosynovial giant cell tumor in the elbow: a literature review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019 Sep;28(9):1835-40. doi: 10.1016/j.jse.2019.05.007.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.03.2022/22.04.2022/26.04.2022

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.

Денисов Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>

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

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология?

Олюнин Ю.А.

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

Современные тенденции развития персонализированной медицины диктуют необходимость трактовки хронической боли как многофакторного биопсихосоциального феномена. Комплексный интегрированный подход к ведению пациентов с хронической болью включает нозологическую диагностику, оценку факторов, определяющих персистенцию боли и коморбидной патологии, использование необходимых фармакологических и нефармакологических методов лечения.

В настоящее время для фармакотерапии хронической боли, имеющей преимущественно ноцицептивную природу, применяются прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты. Мелоксикам (Мовалис®) наряду с высокой эффективностью имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо зарекомендовал себя в лечении хронической скелетно-мышечной боли. При хронической боли, ассоциированной преимущественно с невропатией и центральной сенситизацией, препаратами выбора считаются трициклические антидепрессанты, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин, лиганды $\alpha_{2\delta}$ прегабалин и габапентин.

Ключевые слова: ревматические заболевания; хроническая боль; центральная сенситизация; ноцицептивная боль; лечение.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология? Современная ревматология. 2022;16(3):96–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102

Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology?

Olyunin Yu.A.

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

Current trends in the development of personalized medicine dictate the need to interpret chronic pain as a multifactorial biopsychosocial phenomenon. A comprehensive integrated approach to the management of patients with chronic pain includes nosological diagnostics, assessment of factors that determine the persistence of pain and comorbid pathology, and the use of necessary pharmacological and non-pharmacological methods of treatment.

Currently, primarily non-steroidal anti-inflammatory drugs are used for the pharmacotherapy of chronic pain, which is predominantly nociceptive in nature. Meloxicam (Movalis®), along with high efficacy, has a favorable safety profile and has proven itself in the treatment of chronic musculoskeletal pain. For chronic pain associated predominantly with neuropathy and central sensitization, the drugs of choice are tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine, the $\alpha_{2\delta}$ ligands pregabalin and gabapentin.

Key words: rheumatic diseases; chronic pain; central sensitization; nociceptive pain; treatment.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; olyunin@mail.ru

For reference: Olyunin YuA. Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):96–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102

Хроническая боль занимает особое место в жизни пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). Она является основной причиной обращений за медицинской помощью и длительной медикаментозной терапии, связанной с высоким риском неблагоприятных реакций. В ряде случаев для купирования боли приходится прибегать к серьезным хирургическим вмешательствам. В число наиболее значимых причин хронической скелетно-мышечной боли входят остеоартрит (ОА) и хронические воспалительные заболевания суставов, включая ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты [1]. Независимо от диагноза, болевой синдром является ведущим проявлением всех этих заболеваний.

Хроническая боль представляет собой комплексное сенсорное и эмоциональное переживание. Ее сенсорный аспект

характеризуется локализацией и интенсивностью болевых ощущений, которые определяют выраженность негативной динамики эмоционального фона. В формировании клинической картины заболевания заметную роль также могут играть когнитивные факторы, поскольку предшествующий жизненный опыт пациента во многом определяет его реакцию на появление угрозы, вызванной болью, и может способствовать возникновению тревоги и страха [2]. На восприятие боли существенно влияют и другие факторы, включая сопутствующие заболевания, наличие социальной поддержки, уровень образования, личностные особенности, предполагаемую эффективность лечения и доступность медицинской помощи [3]. Поэтому при наличии сопоставимых объективных изменений выраженность клинической симптоматики у раз-

ных больных может существенно варьироваться. Имеющиеся у таких пациентов утомляемость и функциональная недостаточность способствуют развитию депрессии, которая очень часто встречается у пациентов с хроническими скелетно-мышечными заболеваниями [4]. В свою очередь, депрессия ассоциируется не только с увеличением интенсивности боли, но и со снижением приверженности лечению и его эффективности. Одним из факторов, определяющих развитие депрессии и утомляемости у больных с РЗ, может быть нарушение сна, которое часто встречается у них при наличии хронической боли. Она нередко становится причиной депривации сна и нарушения его архитектуры. Эти изменения приводят к снижению болевого порога и усугубляют имеющийся у пациента дискомфорт [5].

Возникающий при этом порочный круг обуславливает нарастание интенсивности боли и прогрессирование функциональной недостаточности, а также повышает риск развития центральной сенситизации [6]. Хроническая боль встречается при разных заболеваниях, и ее возникновение может быть индуцировано многими факторами. В то же время механизмы ее формирования при разных нозологиях во многом схожи. Такая общность механизмов развития позволяет рассматривать хроническую боль не просто как симптом, который может встречаться при разных болезнях, а как самостоятельное заболевание, являющееся коморбидным по отношению к основной, «индексной» болезни и имеющее с ней единые патогенетические механизмы [7].

Работы последних 20 лет показывают, что хроническая боль может персистировать независимо от наличия тканевого повреждения вследствие повышенной сенситизации центральной или периферической нервной системы [8]. Современные тенденции развития персонализированной медицины диктуют необходимость *трактовки хронической боли как многофакторного биопсихосоциального феномена [9]. Ее формирование рассматривается как результат комплексного динамического взаимодействия нейробиологических процессов и психосоциальных факторов, способных оказывать негативное или протективное воздействие.* При этом болевые ощущения, имеющие сходный патогенез, у разных больных могут существенно различаться из-за индивидуального восприятия боли, обусловленного особенностями взаимодействия между биологическими механизмами и психосоциальными факторами.

Появление боли при скелетно-мышечных заболеваниях связано в основном с патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, которые индуцируют ноцицептивную боль, обусловленную тканевым повреждением. Этот тип боли при РЗ играет ведущую роль и обусловлен прежде всего развитием хронического воспалительного процесса, поражающего в первую очередь синовиальную оболочку суставов и околоуставных мягких тканей. Воспаление при РЗ является основным объектом терапевтического воздействия и в части случаев может быть успешно купировано [10, 11]. Тканевое повреждение сопровождается повышением периферической чувствительности и снижением порога болевых ощущений. При недостаточной эффективности лечения периферическая сенситизация может сохраняться длительное время, сопровождаясь патологическими изменениями периферических нервов и центральной нервной системы [12].

Периферическая сенситизация при РЗ обычно обусловлена влиянием воспалительных стимулов. Возбудимость

нервных волокон повышается при взаимодействии поверхностных рецепторов ноцицепторных клеток с различными провоспалительными и болевыми сигнальными молекулами. В свою очередь, центральная сенситизация развивается при нарушении ноцицепции и опосредована молекулярными изменениями, ведущими к реорганизации нейрональной сети и повышению возбудимости центральной нервной системы [13].

Чувствительность афферентных нервных волокон может повышаться под влиянием повреждающих стимулов и снижаться после их устранения. Однако нейронное ремоделирование, являющееся основой центральной гиперчувствительности к боли, способно персистировать в течение неопределенно долгого времени, индуцируя боль, не связанную с наличием тканевого повреждения [14]. Центральная сенситизация считается одним из основных механизмов формирования хронической боли при РЗ [15]. Она также может быть источником болевых ощущений при ряде других болезней, включая головную боль, синдром хронической усталости и эндометриоз [16].

При визуализации структур головного мозга у пациентов с хронической болью была выявлена значительная функциональная и морфологическая реорганизация, причем некоторые из этих изменений, по-видимому, являются общими для болевых синдромов различного происхождения [17]. Судя по данным визуализационной морфометрии, хроническая боль при разных заболеваниях ассоциируется с уменьшением объема серого вещества в разных регионах мозга, участвующих в обработке болевых ощущений, включая переднюю поясную извилину, соматосенсорную кору, островок и таламус. Структурные изменения выявлялись также в регионах, которые обычно не ассоциируются с восприятием боли, но, по-видимому, связаны с изменениями, сопровождающими хроническую боль, включая когнитивные и эмоциональные нарушения.

В целом изменения периферической и центральной нервной системы, которые были обнаружены с помощью методов нейровизуализации, позволяют расценивать хроническую боль как патологическое состояние нервной системы, связанное с нарушением адаптации. Негативные психосоциальные факторы, такие как дистресс, страх и катастрофизация, могут усугублять имеющиеся болевые ощущения и последствия хронической боли. В то же время социальная поддержка, освоение навыков активного преодоления трудностей и самоэффективность помогают улучшить прогноз [18].

Хроническая боль нередко сопровождается ухудшением настроения и расстройствами тревожно-депрессивного спектра, частота которых при наличии хронических воспалительных заболеваний суставов может достигать 64–96% [2, 19]. В крупных популяционных наблюдательных исследованиях было показано, что тревожные расстройства и ухудшение настроения при наличии хронической боли в шее и спине встречаются вдвое чаще, чем при отсутствии боли [20]. При этом тревожные расстройства обычно предшествовали появлению хронической боли, а депрессия чаще развивалась после ее возникновения [21]. Пациенты с более сильной и постоянной болью оказались в большей степени склонны к беспокойству, нервозности и тревоге, давали более низкую оценку состоянию своего здоровья и чаще принимали антидепрессанты, чем больные с менее интенсивной болью [22].

Связь хронической боли с тревогой и депрессией может быть двусторонней, но эта особенность пока изучена недостаточно. Наличие клинического перекреста между хронической болью и расстройствами тревожно-депрессивного спектра позволяет говорить о возможности перекреста нейробиологических механизмов. При исследовании головного мозга с помощью методов нейровизуализации было выявлено убедительное сходство изменений при хронической боли и расстройствах настроения, особенно в лимбической системе [23, 24]. Наличие у пациентов хронической боли сопровождалось уменьшением объема гиппокампа, и аналогичные изменения были зафиксированы при депрессивных расстройствах [25, 26].

В некоторых исследованиях была установлена ассоциация между заболеваниями, сопровождающимися хронической болью, и нарушением сна [27]. Судя по имеющимся данным, эта связь носит двусторонний характер, причем нарушение сна может быть более сильным предиктором боли. У больных РА было выявлено снижение кондиционной модуляции боли, которое может способствовать увеличению ее интенсивности, причем данное изменение процессинга болевых ощущений было связано с нарушением сна [28]. Отмечается корреляция между хронической болью, тревожно-депрессивными расстройствами и нарушением сна. Боль являлась значимым предиктором выраженности бессонницы даже при условии контроля симптомов тревоги и депрессии. При этом у пациентов с хронической болью и депрессией отмечались более выраженные нарушения сна, чем при отсутствии таких проявлений [29].

Существенное влияние на боль могут оказывать социальные меры и межличностные контакты. У пациентов с хронической болью хорошая социальная поддержка ассоциируется с улучшением функционального статуса, тогда как чрезмерная забота родителей или партнеров была связана с большей выраженностью боли и обусловленной болью инвалидизацией [30]. У больных артритом недостаточная социальная поддержка усугубляет проявления депрессии и нарушение трудоспособности. В то же время участие психотерапевта в лечении пациентов с хронической болью позволяет существенно оптимизировать результаты терапии [31].

В целом имеющиеся на сегодняшний день результаты изучения хронической боли показывают, что она представляет собой не просто проявление какого-либо заболевания, а, скорее, многомерное патологическое состояние, которое обуславливает необходимость существенной коррекции методов оценки статуса пациентов и лечения заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Формирующееся в нервной системе ощущение боли определяется динамическим взаимодействием биологических, психологических и социальных процессов.

Комплексный интегрированный подход к ведению пациентов с хронической болью включает нозологическую диагностику, оценку факторов, определяющих персистенцию боли и коморбидной патологии, использование необходимых фармакологических и нефармакологических методов, направленных на уменьшение интенсивности боли, улучшение функционального статуса и качества жизни больных.

Современная классификация заболеваний, сопровождающихся хронической болью, подразделяет ее на семь основных категорий [32]. Выделяют хроническую боль, связанную со злокачественными новообразованиями; посттрав-

матическую и постхирургическую; невропатическую; головную и орофациальную; висцеральную, а также скелетно-мышечную боль. Седьмая категория представлена первичной хронической болью неизвестной этиологии. Сюда относят хроническую распространенную боль (например, фибромиалгия), комплексный региональный болевой синдром, хроническую первичную головную и орофациальную боль (например, хроническая мигрень), хроническую первичную висцеральную боль (например, синдром раздраженного кишечника), хроническую первичную скелетно-мышечную боль (например, хроническая боль в нижней части спины).

Первичная хроническая боль определяется как боль в одной или нескольких анатомических областях, которая персистирует или рецидивирует на протяжении более 3 мес, ассоциируется со значительным эмоциональным дистрессом или функциональными нарушениями (препятствуя выполнению повседневных действий или участию в социальной жизни), и ее возникновение нельзя объяснить наличием у пациента другого состояния, которое может быть причиной развития хронической боли [33].

Вторичные хронические болевые синдромы связаны с другими заболеваниями, при которых боль может рассматриваться изначально как симптом. Вторичная хроническая скелетно-мышечная боль представляет собой персистирующую или рецидивирующую боль, которая возникает как проявление заболевания, поражающего кости, суставы, мышцы или другие ткани опорно-двигательного аппарата [34]. Эта боль может появляться спонтанно или при движениях. Данная категория ограничивается ноцицептивной болью и не включает боль, которая может ощущаться в области структурных компонентов опорно-двигательного аппарата, но там не возникает (например, боль при компрессионной невропатии или отраженная висцеральная боль).

Нозологические формы в рамках данной категории выделяются в соответствии с основными патогенетическими механизмами, включая персистирующее воспаление инфекционной, аутоиммунной или метаболической природы (например, хронические воспалительные заболевания суставов), структурные изменения костей, суставов или мышц (например, симптоматический остеоартрит), а также хроническую скелетно-мышечную боль, связанную с заболеваниями моторной нервной системы (например, спастика после повреждения спинного мозга или ригидность при болезни Паркинсона). Хорошо известные заболевания опорно-двигательного аппарата, причины которых до конца непонятны, такие как неспецифическая боль в спине или хроническая распространенная боль, отнесены в раздел первичной хронической боли [33].

Выявление первичных заболеваний имеет большое значение для определения тактики лечения, поскольку для коррекции нарушений, связанных с различными нозологиями, могут потребоваться специфические средства. Так, основой лечения хронических воспалительных заболеваний суставов являются синтетические базисные противовоспалительные препараты, которые часто назначаются в комбинации с глюкокортикоидами и генно-инженерными биологическими препаратами. В то же время на определенной стадии первичного заболевания хроническая боль становится самостоятельной проблемой. Во многих случаях она сохраняется даже после успешного лечения первичного заболевания. Наличие такой боли может серьезно затруднять оценку статуса

больного и эффективности лечения, которое проводится по поводу первичной патологии.

В настоящее время для определения активности ряда скелетно-мышечных заболеваний и эффективности проводимой терапии широко используются количественные показатели, причем к числу наиболее информативных относятся параметры, которые оценивает сам больной. Так, одним из наиболее существенных компонентов суммарных индексов, характеризующих активность РА, является общая оценка пациентом состояния своего здоровья, которая далеко не всегда хорошо согласуется с величиной объективных показателей воспалительной активности при данном заболевании [35]. Наличие у таких пациентов хронической боли, обусловленной центральной сенситизацией, может исказить оценку активности РА и приводить к необоснованной коррекции эффективной в целом противовоспалительной терапии.

В такой ситуации лечение заболевания, послужившего первичным источником боли, зачастую не дает желаемого результата. Изучение патогенетических особенностей развития хронической боли в каждом конкретном случае может представлять не меньший интерес, чем выявление этиологических факторов боли, поскольку существуют методы лечения, направленные на подавление конкретных механизмов формирования хронической боли. При определении характера болевых ощущений ноцицептивная боль (например, при ОА) обычно описывается как ноющая, пульсирующая или колющая, невропатическая – как тактильная или температурная аллодиния, ощущение покалывания, жжения, удара током, в ряде случаев она сопровождается онемением. Центральная сенситизация способствует появлению распространенной боли, гиперчувствительности к сенсорным стимулам (свет, звук и запах), которая часто сочетается с аффективными и когнитивными нарушениями [36–38].

Персистирующая боль, независимо от ее типа и патогенетических механизмов, может существенно меняться под влиянием психосоциальных факторов, которые модифицируют восприятие боли пациентом, способствуют ее хронизации и формированию функциональной недостаточности. Поэтому эти факторы нужно принимать во внимание при выборе тактики лечения. При обследовании больного необходимо обращать внимание на имеющиеся у него расстройства сна, настроения, когнитивные и аффективные нарушения (катастрофизация и депрессия), а также социальные условия (социальная поддержка, отношение семьи и друзей) [39]. Поскольку хроническая боль может стать причиной функциональной недостаточности и снижения качества жизни, оценку этих параметров также целесообразно включать в план обследования таких пациентов.

После выявления клинически значимых особенностей хронической боли врач может определить адекватную тактику персонализированного лечения с применением нефармакологических и фармакологических методов, включая обучение пациента, использование средств медицинской реабилитации и психологической поддержки. В настоящее время для фармакотерапии хронической боли, имеющей преимущественно ноцицептивную природу, применяются прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они используются как в качестве одного из компонентов комплексного медикаментозного лечения (например, при РА), так и в виде монотерапии. НПВП позволяют эффективно

блокировать общие для разных РЗ механизмы развития воспалительного процесса, снижая синтез основных медиаторов воспаления за счет подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). При этом разные НПВП в целом сопоставимы по клинической эффективности и выбор конкретного препарата, а также тактики его применения диктуется в первую очередь соображениями безопасности [40].

Применение НПВП ассоциируется с повышением риска желудочно-кишечных и кардиоваскулярных нарушений. Этот риск бывает особенно высоким при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Для уменьшения вероятности лекарственных осложнений следует соблюдать особую осторожность при назначении НПВП пациентам, имеющим соответствующие факторы риска, уменьшая в таких случаях по возможности дозу препаратов и продолжительность лечения. Число неблагоприятных реакций (НР) также существенно снижается при использовании препаратов, обладающих щадящим действием на слизистую оболочку ЖКТ за счет избирательного подавления активности изофермента ЦОГ2 при значимо меньшем воздействии на ЦОГ1.

Первым из таких препаратов стал мелоксикам (Мовалис®), который широко применяется в медицинской практике для купирования как острой, так и хронической боли. Масштабные клинические испытания убедительно продемонстрировали высокую эффективность мелоксикама в лечении скелетно-мышечных заболеваний и благоприятный профиль его безопасности. Мелоксикам реже вызывал НР со стороны ЖКТ, чем неселективные НПВП и был сопоставим по этому показателю с селективными ЦОГ2-ингибиторами (коксибами) [41, 42]. Частота кардиоваскулярных нарушений у больных, получавших мелоксикам, также была невелика. Суммарный риск кардиоваскулярных и почечных НР при назначении мелоксикама был ниже, чем при использовании целекоксиба и диклофенака [43]. Высокая эффективность и хорошая переносимость мелоксикама позволяют использовать его для длительной терапии хронической боли у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями. В 75% случаев мелоксикам позволял полностью купировать острую боль в нижней части спины, эффективно предотвращая формирование хронической боли [44].

При хронической боли, ассоциированной преимущественно с невропатией и центральной сенситизацией, препаратами выбора считаются трициклические антидепрессанты, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин, лиганды α_{2b} прегабалин и габапентин [45, 46]. НПВП в таких случаях обычно не назначаются, поскольку их эффективность при этих типах боли не доказана. Капсаицин и ботулотоксин могут использоваться в качестве препаратов второй и третьей линий, особенно у пациентов с некоторыми формами периферической невропатической боли [47]. По данным небольших клинических исследований, у пациентов с периферической невропатией при неудовлетворительной эффективности стандартной терапии использование препаратов, воздействующих на единственный механизм формирования боли, может оказаться недостаточным при наличии боли нескольких типов. В таких случаях может потребоваться мультимодальное аналгетическое лечение, которое позволяет быстрее добиваться желаемого результата, минимизируя влияние хронической боли на функциональный статус больных [48].

Эффективность лечения хронической скелетно-мышечной боли может существенно повышаться при использовании нефармакологических методов, включая обучение пациента, занятия лечебной физкультурой, модификацию образа жизни, позволяющих уменьшать интенсивность боли, скорректировать функциональную недостаточность и улучшать качество жизни больных. Нередко пациента с хронической болью трудно убедить в необходимости соблюдения врачебных рекомендаций и активного участия в процессе лечения, особенно если ранее он уже получал неэффективную терапию. Обсуждение с больным конкретных механизмов формирования у него болевых ощущений, необходимости назначения соответствующих фармакологических препаратов, изменения стиля жизни, использования методов психологической коррекции может в значительной мере улучшить результат терапии [49].

Обучение пациента обеспечивает возможность его активного участия в процессе лечения и позволяет адаптировать рекомендуемую физическую нагрузку к привычной для него повседневной жизни [50]. Благоприятный результат могут дать прогулки на свежем воздухе, плавание, занятия йогой и тренировки с сопротивлением. У некоторых пациентов с персистирующей скелетно-мышечной болью занятия лечебной

физкультурой были столь же эффективны, как и фармако-терапия [51]. У женщин с фибромиалгией тренировки с сопротивлением на свежем воздухе способствовали уменьшению боли и улучшению функционального статуса [52].

Возникающая при различных скелетно-мышечных заболеваниях хроническая боль обычно занимает центральное место в клинической картине и может резко ухудшать качество жизни пациентов. Она представляет собой сложное патологическое состояние, характеризуется наличием ряда специфических патогенетических механизмов и во многом зависит от влияния психосоциальных факторов. Развитие и персистенция хронической боли определяются тремя основными патофизиологическими механизмами, которые могут действовать независимо друг от друга или в комбинации, обуславливая формирование трех типов боли: ноцицептивной, невропатической и боли, связанной с центральной сенситизацией. Имеющиеся у пациентов болевые ощущения могут существенно усугубляться в присутствии таких неблагоприятных факторов, как тревога, депрессия и нарушение сна. В то же время эффективная социальная поддержка и активное участие больных в процессе лечения способствуют существенному повышению эффективности фармакотерапии.

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

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):120-4. (In Russ.)].
2. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Психиатрические аспекты спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):716-24. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL, Lila AM. Psychiatric aspects of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2020;58(6):716-24 (In Russ.)].
3. Лиля АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галущко 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
4. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(3):318-27. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):318-27. (In Russ.)].
5. Rzewuska M, Mallen CD, Strauss VY, et al. One-year trajectories of depression and anxiety symptoms in older patients presenting in general practice with musculoskeletal pain: A latent class growth analysis. *J Psychosom Res*. 2015 Sep;79(3):195-201. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.05.016.
6. 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 immunoinflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.)].
7. Гордеев АВ, Галущко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014;52(4):362-5. (In Russ.)].
8. Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значи-мость. Современная ревматология. 2019; 13(1):121-8. [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
9. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, et al. The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl): T70-92. doi: 10.1016/j.jpain.2016.01.001.
10. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонализированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4-17. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):4-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-4-17.
11. Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017; 11(3):121-8. [Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121-8. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-121-128
12. Van Griensven H, Schmid A, Trendafilova T,

- Low M. Central Sensitization in Musculoskeletal Pain: Lost in Translation? *J Orthop Sports Phys Ther.* 2020 Nov;50(11):592-6. doi: 10.2519/jospt.2020.0610.
13. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain.* 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001.
14. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med.* 2021 Jul 21;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203.
15. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2020 Jan;39(1):269-74. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1.
16. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2018 Feb 13;12:35. doi: 10.3389/fncel.2018.00035.
17. Apkarian VA, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S49-S64. doi: 10.1016/j.jpain.2010.11.010.
18. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, et al. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Apr;7(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2.
19. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(4):439-48. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishev DY, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018; 56(4):439-48. (In Russ.)].
20. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain.* 2007 Jun;129(3):332-42. doi: 10.1016/j.jpain.2007.01.022.
21. Knaster P, Karlsson H, Estlander AM, Kalso E. Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012 Jan-Feb;34(1):46-52. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2011.09.004.
22. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain.* 2015 Aug;16(8):769-80. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.002.
23. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron.* 2015 Aug 5;87(3):474-91. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.005.
24. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi G, et al. Pain and Psychology-A Reciprocal Relationship. *Ochsner J.* 2017 Summer;17(2):173-80.
25. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain.* 2014 Aug;155(8):1472-80. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.022.
26. Brown ES, Hughes CW, McColl R, et al. Association of depressive symptoms with hippocampal volume in 1936 adults. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Feb;39(3):770-9. doi: 10.1038/npp.2013.271.
27. Louie GH, Tektonidou MG, Caban-Martinez AJ, Ward MM. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Feb;63(2):247-60. doi: 10.1002/acr.20362.
28. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733.
29. Ohayon MM, Schatzberg AF. Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res.* 2010 May;44(7):454-61. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.013.
30. Jensen MP, Moore MR, Bockow TB, et al. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Jan;92(1):146-60. doi: 10.1016/j.apmr.2010.09.021.
31. Burns JW, Nielson WR, Jensen MP, et al. Does Change Occur for the Reasons We Think It Does? A Test of Specific Therapeutic Operations During Cognitive-Behavioral Treatment of Chronic Pain. *Clin J Pain.* 2015 Jul;31(7):603-11. doi: 10.1097/AJP.000000000000000141.
32. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.jpain.0000000000001384.
33. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.jpain.0000000000001390.
34. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):77-82. doi: 10.1097/j.jpain.0000000000001389.
35. 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: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
36. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010 Nov;120(11):3760-72. doi: 10.1172/JCI42843.
37. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol.* 2006 Jul;4(3):175-81. doi: 10.2174/157015906778019536.
38. Dixon EA, Benham G, Sturgeon JA, et al. Development of the Sensory Hypersensitivity Scale (SHS): a self-report tool for assessing sensitivity to sensory stimuli. *J Behav Med.* 2016 Jun;39(3):537-50. doi: 10.1007/s10865-016-9720-3.
39. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth.* 2013 Jul;111(1):19-25. doi: 10.1093/bja/aet124.
40. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018; 56(S1):1-29. (In Russ.)].
41. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol.* 2003 Dec;20(12):963-6. doi: 10.1017/s0265021503001558.
42. 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.00000000000001592.
43. 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.
44. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Лямбалгии). Современная ревматология. 2019;13(2):31-7. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodynia) study. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2019;13(2):31-7.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

mennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):31-7. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37

45. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

46. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC; FibroCollaborative. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc*. 2012 May;87(5):488-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.010.

47. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al.

Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.

48. Modesto-Lowe V, Bojka R, Alvarado C. Cannabis for peripheral neuropathy: The good, the bad, and the unknown. *Cleve Clin J Med*. 2018 Dec;85(12):943-9. doi: 10.3949/ccjm.85a.17115.

49. Gilbert AL, Lee J, Ehrlich-Jones L, et al. A randomized trial of a motivational interviewing intervention to increase lifestyle physical activity and improve self-reported function in adults with arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):732-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.003.

50. Louw A, Diener I, Butler DS, Puente-dura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Dec;92(12):2041-56. doi: 10.1016/j.apmr.2011.07.198.

51. Thompson JM. Exercise in muscle pain disorders. *PMR*. 2012 Nov;4(11):889-93. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.08.004.

52. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 20; 2013(12):CD010884. doi: 10.1002/14651858.CD010884.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.03.2022/18.04.2022/25.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has been conducted as part of the government program, scientific topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Особенности клинических и гистологических вариантов панникулита у детей

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Дацина А.В.²

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 1115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В статье обсуждаются клинические и диагностические трудности верификации вариантов панникулита у детей разного возраста, включая новорожденных. Успешная диагностика заболевания зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, фоновой патологии, принимаемых лекарственных препаратах, а также от адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений.

Ключевые слова: панникулит; дети; клинические варианты; диагностика; гистологические особенности.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ. Особенности клинических и гистологических вариантов панникулита у детей. Современная ревматология. 2022;16(3):103–109. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-103-109

Clinical and histological variants of panniculitis in children

Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Datsina A.V.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Ostrovitianov Str., Moscow 117997, Russia

The article discusses the clinical and diagnostic difficulties in verifying of panniculitis variants in children of different ages, including newborns. Successful diagnosis of the disease depends on a carefully collected anamnesis indicating information about previous diseases, background pathology, medications, as well as an adequate assessment of clinical symptoms, laboratory parameters and identification of typical morphological changes.

Key words: panniculitis; children; clinical options; diagnostics; histological features.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV. Clinical and histological variants of panniculitis in children. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):103–109. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-103-109

Панникулит (Пн) у детей – гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующихся воспалением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) с общими клиническими и гистопатологическими признаками.

В настоящее время продолжается обсуждение классификации Пн. Ряд авторов предложил группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественной локализацией воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют *септальный* (СПн) и *лобулярный* (ЛПн) Пн. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [1].

Клиническая картина

Клиническая картина Пн характеризуется наличием разнообразной по интенсивности боли в области уплотнений, которые имеют различную окраску (от телесной до багрово-синюшной), преимущественно локализуются на нижних и реже – на верхних конечностях, туловище и лице. Для СПн типичен симптом «цветения синяка», уплотнения регресси-

руют без образования язв и рубцов. При ЛПн узлы чаще множественные, они могут сливаться с формированием неровных конгломератов, которые рассасываются в течение нескольких недель, оставляя после себя блюдцеобразные западения кожи вследствие атрофии ПЖК. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофических рубцов. Часто развитию Пн предшествуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, в связи с чем пациенты обращаются к терапевту [2].

Диагностика

Успешность диагностики Пн зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, фоновой патологии, принимаемых лекарственных препаратах, а также от адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических признаков.

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность

Классификация Пн в зависимости от возраста детей [1] Classification of panniculitis depending on the age of children [1]

Возраст	Вариант Пн
Новорожденные	НПЖКН Склерема новорожденного
От 1 года до 18 лет	Холодовой Пн Постстероидный Пн Пн при аутовоспалительных заболеваниях УЭ Пн при ревматических заболеваниях (волчаночный Пн, ЮДМ) Цитофагический гистиоцитарный Пн ППТЛ Липодистрофия и липоатрофия Панкреатический Пн (ППП-синдром) Пн при дефиците α -антитрипсина Кальцифилаксия Инфекционный Пн Ятрогенный Пн, травматический Пн Склерозирующий Пн

воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением α -антитрипсина, амилазы/липазы, мочевой кислоты, креатининфосфокиназы, антинуклеарного фактора и антител к двуспиральной ДНК) позволяют судить только об активности, а не о нозологической принадлежности болезни.

Большое значение для верификации Пн имеет гистоморфологическая картина уплотнения [1–4]. Многие авторы отмечают, что это «золотой стандарт» диагностики заболевания, особенно ЛПн [2, 4–6].

Пн может быть проявлением первичного (идиопатического) воспаления, но чаще всего бывает вторичным процессом, связанным с различными заболеваниями. Некоторые варианты Пн встречаются не только у взрослых, но и у детей и имеют определенную специфику в зависимости от возраста (см. таблицу).

Варианты Пн у детей

У новорожденных наблюдаются два варианта ЛПн без васкулита. Один из них – *некроз подкожной жировой клетчатки у новорожденных* (НПЖКН), развивающийся у доношенных или переносимых детей в первые дни жизни. Причина его неизвестна. Обсуждается влияние перинатальной асфиксии, аспирации мекония, гестационного диабета, токсикоза матери и воздействия наркотиков (блокаторы кальциевых каналов или кокаин) [7]. Патогенез НПЖКН может быть связан с более высоким соотношением насыщенных/ненасыщенных жирных кислот у новорожденных, поскольку насыщенные жирные кислоты имеют большую склонность к кристаллизации в жировой ткани. Клиническая картина характеризуется уплотненными бляшками и подкожными узелками, которые располагаются в основном на ягодицах, плечах, щеках и бедрах. В некоторых случаях узелки и бляшки могут изъязвляться с выделением гноеподобной массы [7–9]. Пн имеет благоприятный прогноз и часто спонтанно разрешается в течение нескольких недель. Однако возможна отсроченная гиперкальциемия, поэтому рекомендуется длительный мониторинг содержания кальция.

Склерема новорожденного (липофагическая гранулема, болезнь Ундервуда) – заболевание неонатального периода, которое представляет собой локальное, переходящее в диф-

фузное уплотнение ПЖК. Впервые описана М. Ундервудом в 1784 г. Недоношенные дети болеют в 3–6 раз чаще. Пик заболеваемости приходится 2–5-й день жизни ребенка. В 25% случаев на момент родов у матери наблюдаются серьезные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой или эндокринной систем. Встречается повсеместно с одинаковой частотой, но у мальчиков отмечается повышенная склонность к данному заболеванию. Патогенез неясен, обсуждается значение концентрированных насыщенных жирных кислот, накапливающихся в неонатальном жире и их пониженной способности к мобилизации [10].

На коже голени или лица, позднее на бедрах и ягодицах появляются участки бледности или синюшно-красного оттенка. В более тяжелых случаях процесс распространяется по всей поверхности тела, за исключением ладоней, подошв и половых органов. Кожа холодная, сухая, не собирается в складку, на месте надавливания симптом «ямки» отрицательный. Подвижность нижней челюсти резко ограничена. Состояние тяжелое, температура тела снижена до 35–36 °С, брадикардия, брадипное, плохой аппетит, выраженная слабость, повышенная сонливость. Даже на фоне проводимой терапии склерема новорожденных зачастую заканчивается летально [11]. В этих случаях биопсия необязательна, потому что клинический диагноз не вызывает сомнений.

Очень редким вариантом ЛПн является *постстероидный* Пн, который наблюдается только у детей после отмены или быстрого снижения высоких доз глюкокортикоидов (ГК), что способствует увеличению соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и, следовательно, образованию кристаллов. Через 1–10 дней после отмены ГК на щеках, верхних конечностях или туловище появляются эритематозные подкожные узелки размером от 0,5 до 4 см, которые могут изъязвляться с выделением маслянистой жидкости и рубцеванием [1].

Холодовой Пн связан с воздействием холода и чаще встречается у младенцев и детей, чем у взрослых, вероятно, из-за возрастных различий в составе жира. Обычно через 48–72 ч после переохлаждения (применения пакетов со льдом, расщипывания кубиков льда или фруктового мороженого и др.) на щеках и в подбородочной области возникают эритематозные уплотнения с нечеткими краями. Прогноз благоприятный, процесс самопроизвольно разрешается через несколько недель или месяцев [12]. При торпидном течении заболевания и отсутствии прямого воздействия холода требуется проведение биопсии уплотнения.

Иногда встречается *Пн при аутовоспалительных синдромах*, ассоциированных с протеасомами (Protease-Associated Autoinflammatory Syndromes, PRASS). Это гетерогенная группа редких генетически детерминированных наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин.

Поражение ПЖК выявляется при трех вариантах PRASS: хроническом атипичном нейтрофильном дерматозе с липодистрофией и лихорадкой (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature, CANDLE); рецидивирующей лихорадке с узелковой эритемоподобной сыпью, липомышечной дистрофией и контрактурами суставов

(синдром Накадзо–Нишимура); синдроме контрактур суставов, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и Пн-индуцированной липодистрофии (Joint contractures, Muscle atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome, JMP) [1, 13, 14].

Все эти синдромы характеризуются ранним появлением фиолетовых узелков, мышечной атрофией, липодистрофией, задержкой физического развития, а также деформациями кистей и стоп вследствие контрактур суставов. Обычно наблюдаются рецидивирующие периодические эпизоды лихорадки с повышением уровня острофазовых показателей крови. Поражение ПЖК не является специфичным, поэтому диагноз основывается на клинической картине и молекулярных исследованиях.

Ранний детский Пн может быть первичным проявлением наследственного иммунодефицита, что требует проведения подробного иммунологического скрининга и идентификации ассоциаций экспрессии генов *GATA2* (кодирующий фактор транскрипции цинкового пальца), *DADA2* (дефицит аденозиндезаминазы 2), *TRN1*, *NFKB2* и *LCK* (выраженное уменьшение уровня двух изотипов иммуноглобулинов при нормальном или сниженном количестве В-клеток).

Транскрипционный фактор *GATA2* регулирует гемопоэтическую дифференцировку, развитие лимфатических клеток и сосудов. Пациенты с мутациями *GATA2* имеют гетерогенные клинические проявления, которые варьируются от бессимптомных форм до опасных для жизни инфекций с дыхательной недостаточностью и лейкозом. У 70% пациентов с мутацией *GATA2* выявляются в основном генитальные или другой локализации бородавки и у трети больных – Пн, как правило, в виде узловатой эритемы (УЭ) на нижних конечностях [1, 15, 16].

Кожные проявления при *DADA2*, вызванные сложными гетерозиготными миссенс-мутациями в аденозиндезаминазе 2, часто ассоциируются с распространенным livedo reticularis (в основном подтипа gasemosa) на конечностях и реже на животе или туловище, иногда узловато-подобными поражениями, пурпурой, синдромом Рейно и язвами на нижних конечностях [17, 18]. Любой диагноз узелкового полиартериита у ребенка всегда должен исключать *DADA2*, так как раннее лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α может предотвратить инсульт. Гистологическая картина при аутовоспалительных синдромах характеризуется типичными признаками преимущественно СПн и ЛПн. В сложных клинических случаях целесообразно проведение иммуногистохимического исследования кожи и ПЖК, обеспечивающего наиболее специфическое выявление в обработанных срезах экспрессии клеточных маркеров, генов, рецепторов биологически активных веществ и цитокинов.



Рис. 1. Пациентка Б., 17 лет. УЭ после тонзиллита и лечения антибиотиком (фотоколлекция авторов)

Fig. 1. Patient B., 17 years old. Erythema nodosum after tonsillitis and antibiotic treatment (photo collection of the authors)

Пн при ювенильном кожном муцинозе развивается внезапно, через 3–10 дней после появления лихорадки с формированием распространенных подкожных невоспалительных узелков и/или папул на голове, верхних и нижних конечностях. Помимо кожной симптоматики, наблюдаются периорбитальный отек, астения и боль в суставах [19]. В случае отсутствия характерной кожной патологии диагностика ювенильного муциноза представляет сложную задачу. При гистологическом исследовании в папулах выявляется умеренное отложение кожного муцина, а в узелках – признаки пролиферативного фасциита или неспецифического хронического ЛПн.

Многие варианты Пн встречаются как у детей, так и у взрослых пациентов. Частой разновидностью СПн без васкулита является УЭ – неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате различных причин [20–22]. УЭ развивается в любом возрасте, но чаще у подростков и у девочек. Хотя УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Развитие УЭ как у взрослых, так и у

детей связывают преимущественно со стрептококковой, туберкулезной и желудочно-кишечной инфекциями. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (реактивный артрит, системную красную волчанку – СКВ, – болезнь Бехчета с эритема-подобной УЭ и др.), синдром Лефгрена (острый саркоидоз), болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические заболевания и др., что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, позднего назначения адекватной терапии.

УЭ наряду с полиартритом и увеитом может быть одним из первых признаков синдрома Блау – моногенного наследственного заболевания, возникающего вследствие мутации в гене паттерн-распознающего рецептора *NOD2/CARD15*, которое обычно развивается у детей младше 4 лет [23]. В 40% случаев у детей не удается выявить триггер возникновения синдрома, и он расценивается как идиопатическая УЭ [21, 22]. Поражение кожи характеризуется наличием резко болезненных мягких единичных (до 5) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся на голенах, в области коленных и голеностопных суставов (рис. 1).

Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражения кожи – от бледно-красной до желто-зеленой («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов [20–22]. Биопсия при типичной



Рис. 2. Пациентка М., 17 лет. Морфологически подтвержденная узловая форма ИЛПн (синдром Ротманна—Макаи; фотоколлекция авторов)
Fig. 2. Patient M., 17 years old. Morphologically confirmed nodular form of idiopathic nodular panniculitis (Rothmann—Makai syndrome; photo collection of the authors)

клинической картине УЭ не рекомендуется [1, 20]. Однако для верификации синдрома Блау, как и саркоидоза в целом, требуется проведение морфологического исследования. При этом синдроме выявляются эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза, напоминающие саркоидные. В гранулеме наряду с эпителиоидными клетками присутствуют активные макрофаги, многоядерные гигантские клетки, а также CD4+ Т-лимфоциты [23].

Ярким представителем ЛПн без васкулита является *идиопатический ЛПн* (ИЛПн, или Пн Вебера—Крисчена, или рецидивирующий липоатрофический Пн) — редкое малоизученное системное рецидивирующее заболевание, поражающее не только ПЖК, но и жировую ткань внутренних органов. Согласно МКБ-10, ИЛПн относится к системным поражениям соединительной ткани (M35.6). Чаще патология встречается в возрасте 20–50 лет, преимущественно у женщин [6, 20]. В литературе описано несколько случаев ИЛПн у детей разного возраста [24–26].

Заболевание характеризуется быстрым развитием ограниченных подкожных узлов, расположенных в ПЖК на разной глубине, как правило, множественных, локализующихся преимущественно на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе. Обычно узлы рассасываются в течение нескольких недель, оставляя после себя блюдцеобразные западения кожи вследствие развития атрофии ПЖК, в которой иногда откладываются соли кальция. Клиническая симптоматика зависит от формы ИЛПн (узловая, бляшечная, инфилтративная и мезентериальная). Эти формы различаются площадью поражения жировой ткани и развитием изъязвлений с истечением маслянистой жидкости. В некоторых случаях ИЛПн предшествуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артрит и миалгии [1, 2, 6, 27, 28]. У подростков может встречаться атипичный вариант — синдром Ротманна—Макаи, который был описан М. Rothmann (1894) и Е. Makai (1928). Заболевание характеризуется безлихорадочным течением, быстрым (за несколько часов) поражением кожи и ПЖК (при отсутствии висцеральной патологии) конечностей (рис. 2) и туловища. Иногда образуются долго не заживающие язвы, резистентные к те-

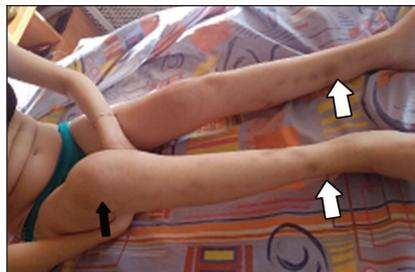


Рис. 3. Пациентка К., 13 лет. ППП-синдром. Множественные узлы (белые стрелки), полиартрит (черная стрелка), повышение уровня амилазы до 1200 Ед/л (наблюдение Салугиной С.О., Федорова Е.С., Егорова О.Н.)
Fig. 3. Patient K., 13 years old. PPP (pancreatitis-panniculitis-polyarthritis) syndrome. Multiple nodes (white arrows), polyarthritis (black arrow), increased amylase level up to 1200 U/l (Salugina S.O., Fedorova E.S., Egorova O.N. observation)

рапии [29–31]. ИЛПн требует морфологической верификации диагноза с целью исключения других вариантов ЛПн.

Постинъекционный Пн (фактициальный Пн, масляная гранулема, олеогранулема) — своеобразный вид ЛПн, возникающий после инъекций в ПЖК различных веществ (повидон, пентазоцин, витамин К, парафин, силикон, синтетические микросферы) в терапевтических или косметических целях. Впервые изменения ПЖК в виде узлов, развившихся в местах инъекций камфоры у больных тифом, наблюдали А.И. Абрикосов и его сотрудники С.П. Шуенинов и С.В. Гольдберг в период гражданской войны. Эти «опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир», А.И. Абрикосов обозначил термином «олеогранулема».

Клинические особенности постинъекционного Пн весьма вариабельны и зависят от вводимого вещества [32]. Так, подкожная алюминиевая гранулема может развиваться в месте инъекции через недели, месяцы или даже годы после введения вакцин, содержащих алюминий (вакцины против дифтерии/столбняка/коклюша, гепатита А, гепатита В и вируса папилломы человека). Постинъекционный Пн представляет собой единичные или множественные зудящие плотные узлы (бляшки), как правило, спаянные с окружающими тканями, в редких случаях образуются язвы. Возможно обширное распространение очагов поражения на другие участки тела, появление артралгий, феномена Рейно и признаков синдрома Шёгрена. У маленьких детей фактициальные поражения требуют исключения синдрома Мюнхгаузена [33]. Биопсию обычно не выполняют, но требуется подробный анамнез заболевания с комплексным лабораторным обследованием.

Инфекционный Пн встречается очень редко и в основном у пациентов с ослабленным иммунитетом. Проведение биопсии нецелесообразно. Отличительным морфологическим признаком данного варианта является преимущественное поражение лобул с преобладанием нейтрофилов в инфильтрате, некрозом и формированием гнойных гранул [1].

Панкреатический Пн (ППн) очень редко наблюдается у детей. Этиология панкреатита у детей отличается от таковой у взрослых: он возникает в условиях системного заболевания, которое часто включает генетические нарушения [34, 35]. ППн характеризуется триадой синдромов — панкреатит, Пн и полиартрит. Совокупность таких изменений получила название «панкреатит — паникулит — полиартрит-синдром» («ППП-синдром») [20, 35, 36]. Значительно реже можно встретить сочетание поражения поджелудочной железы, ПЖК, суставов и полисерозита (ПППП-синдром). Пн при ППП/ПППП-синдроме проявляется эритематозными красно-коричневыми, нередко болезненными уплотнениями (0,5–5 см) на нижних конечностях (рис. 3), которые при прогрессировании заболевания могут распространяться на туловище. При изъязвлении уплотнения секретируется стерильное маслянистое коричневое вязкое содержимое. Су-

ставной синдром как бы преследует Пн симметричным полиартритом (реже — моноартритом) голеностопных, коленных (см. рис. 3), локтевых, плечевых суставов и мелких суставов кистей [1, 20, 34–36]. Гистопатологические особенности и лечение во многом такие же, как и при заболевании у взрослых. ЛПн сопровождается значительным повышением уровня свободных жирных кислот и их натриевых солей, обуславливающих резко щелочную реакцию тканей.

Пн, вызванный дефицитом α_1 -антитрипсина — редкое аутосомно-рецессивное заболевание взрослых, которое иногда встречается и у детей. Чаще всего этот вариант выявляется у лиц, гомозиготных по аллелю *Z SERPINA1* гена α_1 -антитрипсина [37]. У детей эритематозные уплотнения развиваются на травмированных участках, быстро увеличиваются, часто изъязвляются с экссудацией маслянистой жидкости и заживают с атрофическим рубцеванием. Начало заболевания в детском возрасте не означает, что прогноз благоприятный, поскольку поражения ПЖК могут проявляться и у взрослых. Иногда Пн возникает за несколько лет до развития эмфиземы и других признаков дефицита α_1 -антитрипсина либо остается единственным клиническим симптомом заболевания [38]. Патогномичным гистологическим проявлением дефицита α_1 -антитрипсина считается сочетание обширного некроза дермы, нейтрофильного воспаления и деструктивных изменений фиброзных перегородок ПЖК, приводящих к отделению долек ПЖК [39].

Дифференциальная диагностика узловатых поражений ПЖК у детей нередко вызывает затруднения, особенно если эти изменения являются единственными симптомами в дебюте заболевания при СКВ и ювенильном дерматомиозите (ЮДМ).

Люпус-панникулит (ЛпПн, или красная волчанка губокая) впервые описан М. Kaposi в 1883 г., у детей встречается очень редко, преимущественно у девочек [40]. ЛпПн может наблюдаться у пациентов с дискоидной красной волчанкой, СКВ или (в единичных случаях) неонатальной волчанкой [41, 42]. ЛпПн характеризуется глубокими подкожными узлами или бляшками, нередко болезненными, сопровождающимися изъязвлением. Они располагаются на верхних конечностях, туловище, в ягодичной области, иногда на голове, лице и шее. Поражение нижних конечностей нехарактерно и может служить отличительным признаком при дифференциальной диагностике с другими вариантами Пн. ЛпПн имеет рецидивирующее течение, нередко воспалительный процесс завершается образованием атрофических рубцов. Пн включен в современные диагностические критерии СКВ SLICC (Systemic lupus International Collaboration Clinics) 2012 г. [43]. M.S. Peters и W.P. Su [44] предложили гистологические диагностические критерии ЛпПн: гиалиновый некроз жировой ткани, перисептальная или лобулярная активация лимфоцитов с образованием лимфоцитарных фолликулов и последующей кальцификацией. Дополнительными критериями являются изменения кожных покровов, характерные для дискоидной красной волчанки, лимфоцитарный васкулит, гиалинизация субэпидермальной области, отложение муцина, скопления гистиоцитов и небольшие гранулемы с инфильтрацией плазмочитами и эозинофилами. При гранулярном окрашивании биоптата выявляют IgG, IgM и C3-компонент комплемента в клетках пограничной зоны дермы и эпидермиса, а также в ряде случаев отложение иммунных комплексов в сосудах и клет-



Рис. 4. Пациент М., 8 мес. ППТЛ. Множественные диффузные распространенные узлы (стрелки), стойкая лихорадка (фотоколлекция авторов)

Fig. 4. Patient M., 8 months old. Panniculitis-like T-cell lymphoma. Multiple diffuse nodules (arrows), persistent fever (authors photo collection)

ках. Наличие типичной гистологической картины оказывает существенную помощь в подтверждении диагноза ЛпПн. Безусловно, в диагностике ЛпПн большое значение имеют лабораторные тесты, которые позволяют определять изменения, характерные для СКВ [2, 4, 20, 40–44].

Причина развития *Пн при ЮДМ*, как и при других вариантах Пн, не установлена. Анализ небольшого числа публикаций показывает, что Пн при ЮДМ диагностируется у 10% пациентов как до (от 16 мес), так и после (от 7 лет) верификации основного диагноза. Вероятно, субклинические формы Пн при данной патологии остаются нераспознанными. Истинное клиническое и прогностическое значение Пн при дерматомиозите недооценивается, поскольку он имеет весьма широкий клинический диапазон — от едва заметного уплотнения ПЖК и блюдцеобразных очагов липоатрофии до глубокого, длительно заживающего инфильтративно-язвенного поражения, после которого образуются кальцификаты или грубые рубцовые изменения. Пн при дерматомиозите локализуется в области ягодиц, бедер, живота и верхних конечностей [1, 45]. Для этого варианта Пн, в отличие от ЛпПн, нехарактерна спонтанная ремиссия. Как правило, Пн при ЮДМ не нуждается в дополнительном лечении, кроме терапии основного заболевания.

В практике педиатра, ревматолога, гистолога и других специалистов дифференциальная диагностика ЛпПн и ЮДМ — сложная задача. Сходные клинические и морфологические признаки встречаются при ИЛПн, системной склеродермии, оссифицирующем миозите, панникулито-подобной Т-клеточной лимфоме (ППТЛ) и т. д.

ППТЛ — редкая патология, составляющая менее 1% всех неходжкинских лимфом. Около 10% случаев неходжкинских лимфом у детей приходится на периферические Т-клеточные лимфомы. Иммунофенотип опухолевых клеток весьма специфичен — это α - β -лимфоциты, которые экспрессируют CD3+, CD8+ и цитотоксические протеины (гранзим В, TIA1, перфорин), потеряв при этом часть Т-клеточных антигенов.

Обычно ППТЛ манифестирует с подкожных узлов и бляшек без вовлечения лимфатических узлов, печени, селезенки и костного мозга. Размеры уплотнений варьируются от едва пальпируемых узелков до крупных образований (диаметром до 20 см), локализующихся на верхних/нижних конечностях, лице и туловище (рис. 4). Изъязвление кожи над узлами нехарактерно. В-симптомы (фебрильная лихорадка, снижение массы тела, потливость) наблюдаются у 60% пациентов. Жизненно опасным осложнением лимфомы является гемофагоцитарный синдром. Морфологическая картина ППТЛ схожа с таковой ЛпПн, но отсутствие плазматических

клеток и васкулита в сочетании с признаками клеточного и ядерного атипизма клеток инфильтрата позволяет заподозрить диагноз лимфопролиферативного заболевания, который подтверждается иммуногистохимическим исследованием. Прогноз заболевания у детей обычно более благоприятный, чем у взрослых [46–48].

Заключение

Таким образом, несмотря на длительное изучение вариантов Пн в педиатрии данная нозологическая форма по-

прежнему представляет большой научный и практический интерес для врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. Возрастной анализ поражения ПЖК и целесообразность гистологического исследования уплотнения имеют прикладное значение. Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoeger P, Kinsler V, Yan A, et al. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 4th ed. John Wiley & Sons Ltd.; 2020. P. 1207–20.
- 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.
- 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.
- 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. [Musatov ID, Radenska-Lopovok SG, Egorova ON, Kolomeichuk AA. Morphological features of lobular panniculitis in systemic lupus erythematosus and dermatomyositis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):84–90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-84-90
- 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.
- Раденска-Лоповок СГ, Егорова ОН, Белов БС и др. Идиопатический лобулярный панникулит: 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 patologiiyu* 2019;81(3):37–44. (In Russ.)].
- Del Pozzo Magana BR, Ho N. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a 20 year retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2016 Nov; 33(6):e353–e355. doi: 10.1111/pde.12973. Epub 2016 Aug 30.
- Lara LG, Villa AV, Rivas MM, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: report of five cases. *Pediatr Neonatol*. 2017 Feb;58(1): 85–8. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.06.010. Epub 2014 Nov 26.
- Stefanko NS, Drolet BA. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and associated hypercalcemia: a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019 Jan;36(1):24–30. doi: 10.1111/pde.13640. Epub 2018 Sep 6.
- Zeb A, Darmstadt GL. Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management. *J Perinatol*. 2008 Jul;28(7):453–60. doi: 10.1038/jp.2008.33. Epub 2008 Mar 27.
- Buster KJ, Burford HN, Stewart FA, et al. Sclerema neonatorum treated with intravenous immunoglobulin: a case report and review of treatments. *Cutis*. 2013 Aug;92(2):83–7.
- Quesada Cortes A, Campos Munoz L, Diaz Diaz RM, Casado Jimenez M. Cold panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26:485–9, vii
- Ohmura K. Nakajo-Nishimura syndrome and related proteasome-associated auto-inflammatory syndromes. *J Inflamm Res*. 2019 Sep 17;12:259–65. doi: 10.2147/JIR.S194098. eCollection 2019.
- Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология 2018;56(4):5–18. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. The development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018; 56(4):5–18. (In Russ.)].
- Polat A, Dinulescu M, Freitag S, et al. Skin manifestations among GATA2-deficient patients. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):781–5. doi: 10.1111/bjd.15548. Epub 2017 Oct 11.
- Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: A protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):809–21. doi: 10.1182/blood-2013-07-515528. Epub 2013 Nov 13.
- Chasset F, Fayand A, Moguelet P, et al. Clinical and pathological dermatological features of deficiency of adenosine deaminase 2: A multicenter, retrospective, observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6): 1794–8. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.110. Epub 2020 Apr 10.
- Shwin KW, Lee CR, Goldbach-Mansky R. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):21–38. doi: 10.1016/j.det.2016.07.005.
- Luchsinger I, Coulombe J, Rongioletti F, et al. Self-healing juvenile cutaneous mucinosis: Clinical and histopathologic findings of 9 patients: The relevance of long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6): 1164–70. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.023. Epub 2017 Oct 21.
- Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78–83. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in the practice of a dermatovenerologist and internist. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78–83. (In Russ.)].
- Mills L, Randall MM. Disseminated coccidioidomycosis presenting as fever of unknown origin and erythema nodosum in a 3-year-old child. *Case Rep Pediatr*. 2021 Oct 15;2021:1755163. doi: 10.1155/2021/1755163. eCollection 2021.
- Jang HJ, Suh HR, Choi S, et al. Severe disease activity based on the paris classification is associated with the development of extraintestinal manifestations in Korean children and adolescents with ulcerative colitis. *J Korean Med Sci*. 2021 Nov 15;36(44):e278. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e278.
- Федоров ЕС, Каменец ЕА, Раденска-Лоповок СГ и др. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом. Педиатрия. 2016; 95(3):86–94. [Fedorov ES, Kamenets EA, Radenska-Lopovok SG, et al. Blau syndrome or early onset sarcoidosis. *Pediatriya*. 2016;95(3):86–94. (In Russ.)].
- Saghir S, Meskini T, Ettair S, et al. Weber-Christian's disease: a preleukemic disorder? *Pan Afr Med J*. 2019 Mar 18;32:127. doi: 10.11604/pamj.2019.32.127.16106.
- El Masnaoui N, Boujemaa Y, Asermouh A, et al. La maladie de Weber-Christian chez un nourrisson: a propos d'une observation. *Journal de Pediatrie et de Puériculture*. 2010;23:272–4.
- Попов ИВ, Быстров АВ, Гамаюнов БН, Сучкова ТН. Панникулит Пфайфера Вебера Кричена (Клиническое наблюдение). Детская больница. 2010;(1):38–40. [Popov IV, Bystrov AV, Gamayunov BN, Sutchkova TN. Pfeiffer-Weber-Christian panniculitis (Clinical observation). *Detskaya bol'nitsa*. 2010;(1):38–40. (In Russ.)].
- Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный панникулит как общеклиническая проблема. Терапевтический архив.

- 2019;91(5):49-53.
[Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis as a general clinical problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):49-53. (In Russ.)].
28. Noh G, Han CW. Intravenous immune globulin therapy after unsuccessful treatment with corticosteroid and cyclosporine in a Pfeiffer-Weber-Christian disease: a case report. *Am J Case Rep*. 2021 Jan 4; 22:e929519. doi: 10.12659/AJCR.929519.
29. Asano Y, Idezuki T, Igarashi A. A case of Rothmann-Makai panniculitis successfully treated with tetracycline. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May;31(3):365-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02055.x.
30. Матвеева СА. Диагноз панникулита Ротмана-Макаи. *Клин Мед (Моск)*. 1994; 72(3):52-3.
[Matveeva SA. Diagnosis of Rotman-Makai panniculitis. *Klin Med (Mosk)*. 1994;72(3): 52-3. (In Russ.)].
31. Levy J, Burnett ME, Magro CM. Lipophagic Panniculitis of Childhood: A Case Report and Comprehensive Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2017 Mar;39(3): 217-24. doi: 10.1097/DAD.0000000000000721.
32. Sanmartin O, Requena C, Requena L. Factitial panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):519-27, viii. doi: 10.1016/j.det.2008.05.013.
33. Boyd AS, Ritchie C, Likhari S. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):376-81. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.028. Epub 2014 Mar 6.
34. Boyd AS, Wester AC. Pancreatic fat necrosis in a 10-year-old girl: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019 Nov;36(6):982-3. doi: 10.1111/pde.13986. Epub 2019 Aug 18.
35. Loverdos I, Swan MC, Shekherdimian S, et al. A case of pancreatitis, panniculitis and polyarthritides syndrome: elucidating the pathophysiologic mechanisms of a rare condition. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2015 May;3(5): 223-6. doi: 10.1016/j.epsc.2015.03.014.
36. Lichtenbeld EA, Ter Borg EJ, Venne-man NG, et al. Pancreatic panniculitis with polyarthritides: PPPsyndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021 Apr 28;165:D5135.
37. Torres-Duran M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: Outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 11; 13(1):114. doi: 10.1186/s13023-018-0856-9.
38. Hendrick SJ, Silverman AK, Solomon AR, Headington JT. Alpha 1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Apr;18(4 Pt 1):684-92. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70091-2.
39. Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskienė S. Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: An update. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):753-62. doi: 10.1111/bjd.14309. Epub 2016 Jan 27.
40. Espirito Santo J, Gomes MF, Gomes MJ, et al. Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):307-18. doi: 10.1007/s12016-009-8162-x.
41. 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.
42. Dardulska JM, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A, et al. Neonatal lupus erythematosus – practical guidelines. *J Perinat Med*. 2021 Jan 18;49(5):529-38. doi: 10.1515/jpm-2020-0543.
43. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
44. Peters MS, Su WP. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin North Am*. 1989 Sep; 73(5):1113-26. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30622-8.
45. 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 Aug;43(8):951-3. doi: 10.1111/1346-8138.13335.
46. Абрамов ДС, Коновалов ДМ, Рогожин ДВ и др. Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома у детей. Обзор литературы и описание случаев из практики. *Онкогематология*. 2013;(2):34-40. [Abramov DS, Kononov DM, Rogozhin DV, et al. Subcutaneous panniculitis is a similar T-cell lymphoma in children. Literature review and description of cases from practice. *Onkogematologiya*. 2013;(2):34-40. (In Russ.)].
47. Гарлоева ЮН, Фоминых ВВ, Шелихова ЛН и др. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019;18(1):81-87. [Garloeva YuN, Fominykh VV, Shelikhova LN, et al. Panniculite-like T-cell lymphoma in children. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2019;18(1):81-87. (In Russ.)].
48. Chaweehphal P, Sosothikul D, Polprasert C, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome in Children and Its Essential Role of HAVCR2 Gene Mutation Analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Jan;43(1):e80-e84. doi: 10.1097/MPH.0000000000001954

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.03.2022/15.04.2022/18.04.2022

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 research work "Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic diseases of the connective tissue" (IKBRS 0397-2020-0006).

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

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>
Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>
Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Диацереин в терапии хронической скелетно-мышечной боли

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е.

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

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ) – наиболее тягостное проявление ревматических заболеваний, основная причина потери трудоспособности, снижения качества и продолжительности жизни пациентов, что определяет не только высокую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы. Хронический характер боли вынуждает пациентов с СМБ длительно использовать анальгетическую терапию. При этом средством «первой линии» для лечения СМБ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако хорошо известно, что применение данной группы препаратов сопряжено со значительными трудностями, в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. В связи с этим продолжают попытки поиска альтернативных средств для контроля хронической СМБ, обладающих сходной с НПВП обезболивающей и противовоспалительной активностью, но лишенных их побочных эффектов. Некоторые исследователи считают, что таким препаратом может стать диацереин.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; диацереин (Артрокер); эффективность; безопасность.

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

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ. Диацереин в терапии хронической скелетно-мышечной боли. Современная ревматология. 2022;16(3):110–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-110-114

Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain

Polishchuk E. Yu., Karateev A. E.

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

Chronic musculoskeletal pain (MSP) is the most painful manifestation of rheumatic diseases (RD), the main cause of disability, a decrease in the quality and life expectancy of patients, which determines not only the high medical, but also the social significance of this problem. The chronic nature of the pain forces patients with MSP to use analgesic therapy for a long time. At the same time, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line treatment for MSP. However, it is well known that the use of this group of drugs is associated with significant difficulties, mainly due to the comorbid pathology that is common in middle-aged and elderly people. In this regard, there are continuing attempts at searching for alternative agents for chronic MSP control, which have analgesic and anti-inflammatory activity similar to NSAIDs, but lack their side effects. Some researchers believe that diacerein can become such drug.

Keywords: musculoskeletal pain; diacerein (Artroker); efficiency; safety

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

For reference: Polishchuk EYu, Karateev AE. Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):110–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-110-114

Острая и хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ) является наиболее тягостным проявлением ревматических заболеваний, основной причиной потери трудоспособности, снижения качества и продолжительности жизни пациентов, что определяет не только высокую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы.

К наиболее распространенным заболеваниям, сопровождающимся СМБ, относятся неспецифическая боль в спине, остеоартрит (ОА) и ревматическая патология около-суставных мягких тканей. Эти заболевания объединены в одну группу благодаря наличию у них общих патогенетических закономерностей, таких как воспаление (в основном проте-

кающее субклинически), мышечный спазм, поражение связочного аппарата, нарушение биомеханики, признаки периферической и центральной сенситизации. На совещании, в котором принимали участие представители Российского межрегионального общества по изучению боли, Ассоциации ревматологов России, Ассоциации травматологов-ортопедов России, было сформулировано определение СМБ как боли, связанной с физической нагрузкой и вызванной этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата, характеризующейся четкой локализацией и связью с движением определенной анатомической структуры [1].

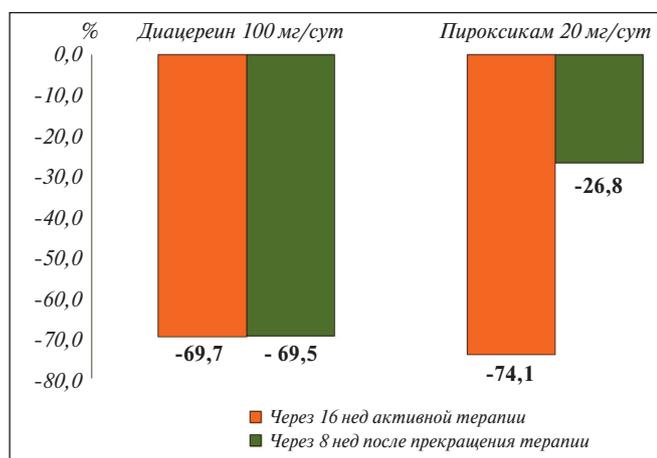


Рис. 1. Уменьшение выраженности боли по сравнению с исходным уровнем на фоне терапии диацереином и пироксикамом [10]
Fig. 1. Decrease in severity of pain compared with the baseline during therapy with diacerein and piroxicam [10]

Хронический характер боли вынуждает пациентов с СМБ длительно применять анальгетическую терапию. При этом средством «первой линии» для лечения СМБ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Их следует назначать во всех случаях СМБ умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний. Однако хорошо известно, что использование данной группы препаратов сопряжено со значительными трудностями, в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП – поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек являются класс-специфическими, т. е. связаны с основным механизмом действия НПВП, подавлением ЦОГ1-зависимого синтеза простагландинов [2]. В связи с этим продолжаются попытки поиска альтернативных средств для контроля хронической СМБ, обладающих сходной с НПВП обезболивающей и противовоспалительной активностью, но лишенных их побочных эффектов. Некоторые исследователи считают, что таким препаратом может стать диацереин [3, 4]. В отличие от НПВП, диацереин не влияет на синтез простагландинов [5], основным механизмом действия препарата является ингибирование интерлейкина 1β и его сигнального пути [6]. Этот альтернативный механизм действия, вероятно, объясняет хорошую переносимость диацереина со стороны верхних отделов ЖКТ и ССС по сравнению с НПВП.

Клиническая эффективность диацереина в сопоставлении с плацебо у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Так, в работе J. Pelletier и соавт. [7] проводилось сравнение различных доз диацереина (50, 100 и 150 мг/сут) с действием плацебо у 484 пациентов с ОА коленных суставов в течение 4 мес. Статистически значимое уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) было отмечено во всех группах активной терапии по сравнению с контролем, при этом оптимальной оказалась доза 50 мг 2 раза в сутки.

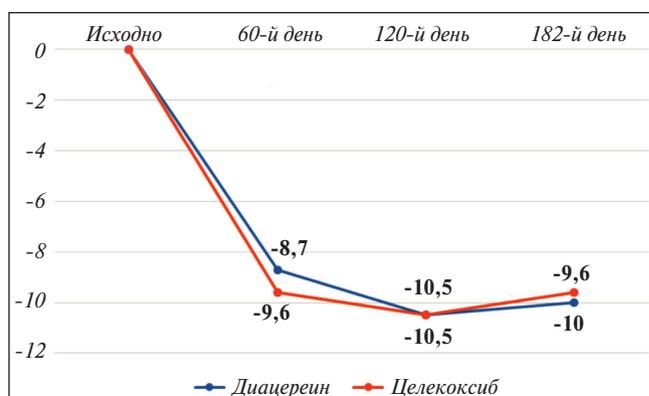


Рис. 2. Сравнение эффективности диацереина и целекоксиба (WOMAC боль, см) [4]
Fig. 2. Comparison of the effectiveness of diacerein and celecoxib (WOMAC pain, cm)

В более длительном 6-месячном исследовании К. Pavelka и соавт. [8] диацереин 100 мг/сут или плацебо были назначены 168 больным гонартрозом. Через 3 мес терапии было отмечено более выраженное снижение боли по индексу WOMAC у пациентов основной группы по сравнению с контрольной – на 21,6 и 9,4 мм, а через 6 мес – на 22,5 и 9,3 мм соответственно (p<0,0001). Использование диацереина также позволило снизить потребность в приеме парацетамола.

Клиническая эффективность диацереина в терапии ОА была подтверждена данными метаанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований (n=2210) базы данных Cochrane [9]. Применение препарата, демонстрировало статистически более значимое снижение выраженности боли (в среднем на 8,65 мм ВАШ) по сравнению с плацебо.

При сопоставлении диацереина с НПВП (пироксикам, диклофенак) было показано, что оба препарата обеспечили значимое уменьшение выраженности боли, однако эффект диацереина сохранялся и после его отмены [10, 11]. Так, W. Louthrenoo и соавт. [10], оценивали эффективность диацереина и пироксикама у 171 пациента с ОА коленного сустава. Результаты исследования подтвердили эффективность обоих препаратов в отношении боли через 4 мес активной терапии (снижение боли на 69,7±31,5 и 74,1±26,2% соответственно). Однако после прекращения лечения эффект диацереина сохранялся как через 4 нед, так и через 8 нед, а в группе пироксикама отмечалась отрицательная динамика (уменьшение боли через 8 нед по сравнению с исходным уровнем составляло 69,5±33,7 и 26,8±60,6% соответственно; p<0,05; рис. 1). При сравнении диацереина и диклофенака у 213 пациентов с гонартрозом выявлена их сходная эффективность через 3 мес терапии (улучшение состояния более чем на 60% по оценке пациентов), но через 1 мес после отмены терапии положительная динамика сохранялась только в группе диацереина [11].

В недавно проведенном исследовании DISSCO изучалась сравнительная эффективность диацереина и целекоксиба в терапии ОА коленного сустава [4]. В работу было включено 380 пациентов, период активной терапии составлял 6 мес. Согласно полученным результатам, диацереин обладал сопоставимой с целекоксибом эффективностью в отношении боли, скованности и нарушения функции суставов (рис. 2). Влияние терапии на симптомы ОА наблюдалось уже на 60-й

день и сохранялось в течение всего периода исследования. Диациреин также продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости. Серьезных побочных эффектов на фоне приема препарата не отмечено. В целом частота побочных эффектов, связанных с лечением, была низкой и сходной в обеих группах, за исключением диареи, которая чаще возникала при приеме диациреина (10,2 и 3,7% соответственно).

Отсутствие серьезных проблем с безопасностью диациреина в приведенном выше исследовании подтверждает последние рекомендации ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) [3], в которых диациреин рассматривается в качестве безопасной альтернативы НПВП, особенно для лиц с сердечно-сосудистым или желудочно-кишечным риском, имеющих противопоказания для лечения этой группой препаратов.

В исследовании DISSCO также наблюдалась относительно низкая частота развития диареи (10,2% пациентов, и только в 1 случае проявления были выраженными) по сравнению с другими работами. Так, в сообщении ЕМА (European Medicines Agency) от 28 августа 2014 г. указано, что диарея выявлялась в среднем у 25% пациентов [12]. Вероятно, это связано с коррекцией схемы назначения препарата: лечение начиналось с половины обычной дозы, т. е. 50 мг/сут в течение первого месяца, с последующим ее увеличением до 100 мг/сут.

В отечественной литературе эффективность диациреина и его генерика Артрокера была показана в многочисленных наблюдательных исследованиях у больных первичным и вторичным ОА различной локализации. Так, С.А. Лапшина и соавт. [13] оценивали эффективность и переносимость Артрокера в дозе 100 мг/сут у 24 пациентов с ОА коленного сустава, регулярно принимавших НПВП. Через 1 мес лечения Артрокером было отмечено значимое уменьшение боли при движении по ВАШ и суммарного индекса WOMAC. При этом у 70% больных удалось полностью купировать, а у остальных уменьшить выраженность вторичного синовита, 50% больных смогли отказаться от приема НПВП. Нежелательные явления (НЯ) в виде тошноты и изжоги наблюдались у 3 больных.

Эффективность Артрокера у пациентов с гонартрозом была показана и в работе Н.К. Заигровой [14] у 40 пациентов с гонартрозом, находившихся под наблюдением на протяжении 3 мес. Больные основной группы, получавшие НПВП в режиме «по требованию» и Артрокер, отметили не только уменьшение боли, но и выраженности синовита, 22% из них прекратили прием НПВП. У пациентов контрольной группы число случаев синовита значимо не изменилось, все они продолжили прием НПВП в прежнем режиме. НЯ в основной группе были незначительными и не потребовали отмены терапии, в то время как в группе контроля у 3 больных выявлены симптомы НПВП-гастропатии, что привело к прекращению лечения.

Е.П. Шарапова и соавт. [15] оценивали эффективность и безопасность Артрокера у 30 больных коксартрозом, которые получали препарат в течение 4 мес, общий период наблюдения составлял 6 мес. Было установлено, что значимое уменьшение боли, отмечавшееся к концу 1-го месяца лечения, сохранялось на протяжении всего периода исследования. Терапия также оказывала положительное влияние на выраженность утренней скованности к концу 2-го месяца и функциональное состояние

суставов через 4 мес наблюдения. Отличную и хорошую переносимость Артрокера отметили 93% пациентов, зарегистрировано 1 НЯ (тошнота), потребовавшее отмены препарата.

В работе Е.Ф. Евстратовой и соавт. [16], изучался терапевтический потенциал Артрокера у пациентов с коксартрозом и гонартрозом. В исследование было включено 45 пациентов, получавших НПВП и магнитотерапию в течение 1-го месяца, 30 из них также использовали Артрокер (основная группа), период активной терапии у этих пациентов составлял 4 мес. Согласно полученным результатам, в основной группе удалось добиться статистически значимого снижения индекса WOMAC, выраженности синовита коленных суставов и уровня СРБ в сыворотке крови через 1 и 3 мес наблюдения. В контрольной группе выявлено улучшение индекса WOMAC на 15–20-й день лечения, однако в дальнейшем подобной тенденции не отмечалось. Значимой динамики других исследуемых показателей не получено.

И.А. Стародубцева и соавт. [17] применяли Артрокер в качестве дополнительного симптоматического средства у 17 пациентов с ревматоидным артритом и вторичным ОА. Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию (метотрексат, МТ) и НПВП. В контрольную группу вошли 16 больных, сопоставимых по полу и возрасту, которым назначали только МТ и НПВП. Спустя 2 нед наблюдения у пациентов основной группы была отмечена более выраженная положительная динамика в отношении боли и показателей активности болезни.

Ю.П. Успенский и соавт. [18] отметили позитивное влияние Артрокера не только на клинические проявления ОА, но и на эндотелиальную дисфункцию при артериальной гипертензии. В эту работу было включено 47 пациентов с ОА коленных суставов и артериальной гипертензией 1–2-й степени. Оценка степени выраженности эндотелиальной дисфункции проводилась по методу J. Hladovec (1978) с определением циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в плазме крови. Пациенты основной группы получали Артрокер и парацетамол, контрольной группы – только парацетамол в течение 45 дней. К концу наблюдения уменьшение индекса Лекена и боли по ВАШ зафиксировано в обеих группах, однако потребность в парацетамоле и количество циркулирующих эндотелиоцитов снизилось только в основной группе. Использование многофакторного линейного регрессионного анализа, учитывающего также влияние на результаты лечения таких важных факторов, как исходные значения индекса Лекена и боли по ВАШ, индекс массы тела, возраст, длительность и стадия болезни, показало, что назначение Артрокера статистически значимо эффективнее, чем монотерапия парацетамолом. В основной группе по сравнению с контрольной выявлено снижение индекса Лекена на 1,0 балл (95% доверительный интервал, ДИ 0,1–1,9), выраженности боли на 10 мм (95% ДИ 3–17), суточной потребности в парацетамоле на 323 мг (95% ДИ 39–608), количества циркулирующих эндотелиоцитов на 8 кл/1000 мкл (95% ДИ 0,1–14).

Хотя приведенные выше российские исследования имеют открытый характер и небольшой размер выборки, в них продемонстрированы хороший лечебный потенциал и благоприятный профиль переносимости генерика диациреина Артрокера. Диациреин, относящийся к симптоматическим препаратам замедленного действия, обладает сходным с селективными и неселективными НПВП обезболивающим и противовоспалительным эффектом и пре-

восходит по активности плацебо. Важно также отметить выраженное последствие диацереина, которое наблюдалось в течение нескольких недель или месяцев после прекращения лечения.

Таким образом, диацереин, разработанный для терапии первичного и вторичного ОА, характеризуется оригинальным механизмом действия и может служить относительно безопасной альтернативой НПВП, особенно у лиц с сердечно-сосуди-

стым или желудочно-кишечным риском, имеющих противопоказания для лечения данной группой препаратов. Учитывая общность основных механизмов развития СМБ при различных нозологиях, представляется целесообразным использование диацереина в терапии не только хронической боли при ОА, но и хронической неспецифической боли в спине и ревматической патологии околоуставных мягких тканей, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

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

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(3):247-65. (In Russ.)].
- 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.].
- Bruyere O, Honvo G, Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3): 337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1; 59(12):3858-68. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
- Franchi-Micheli S, Lavacchi L, Friedmann CA, Zilletti L. The influence of rhein on the biosynthesis of prostaglandin-like substances in vitro. *J Pharm Pharmacol*. 1983 Apr;35(4):262-4. doi: 10.1111/j.2042-7158.1983.tb02929.x.
- Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25.
- Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339-48. doi: 10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055-64. doi: 10.1002/art.23056.
- Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes M, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
- Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jun;15(6): 605-14. doi: 10.1016/j.joca.2007.02.021. Epub 2007 Apr 19.
- Zheng W, Tang F, Li J, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J*. 2006 Jun;21(2):75-80.
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diacerein-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf
- Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Салихов ИГ, Васильев АГ. Оценка эффективности и безопасности препарата Артрокер (диацереин) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Современное искусство медицины. 2011;(2):29-33. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Salikhov IG, Vasil'ev AG. Evaluation of the efficacy and safety of the drug Arthroker (diacerein) in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Sovremennoe iskusstvo meditsiny*. 2011;(2): 29-33. (In Russ.)].
- Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23-5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434.
- Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1S):84-90. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditinskii sovet*. 2017;(1S):84-90. (In Russ.)].
- Евстратова ЕФ, Васильева ЛВ, Толстых ЕМ, Золотарева МА. Динамические изменения клинических и лабораторных симптомов тяжести остеоартрита, как маркеры рационального лечения в условиях амбулаторного приема. Актуальные научные исследования в современном мире. 2019;(9-2):24-9. [Evstratova EF, Vasil'eva LV, Tolstykh EM, Zolotareva MA. Dynamic changes in clinical and laboratory symptoms of osteoarthritis severity as markers of rational treatment in outpatient settings. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2019;(9-2): 24-9. (In Russ.)].
- Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Клиническая геронтология. 2013;(5):49-51. [Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. Therapeutic approach using the drug arthroker in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;(5):49-51. (In Russ.)].
- Успенский ЮП, Иванов СВ, Фоминых ЮА, Рахов ДА. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. Лечащий врач. 2018;(4):40-5. [Uspenskii YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Rakhov DA. The effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechashchii vrach*. 2018;(4):40-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.04.2022/15.05.2022/19.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Микро Лабс Лимитед». Конфликт интересов не повлиял на результаты работы. 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 Micro Labs Limited. 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>