

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

2022;16(4)

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

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

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

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

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

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

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

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

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

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

Современная ревматология. 2022;16(4):1–121

Подписано в печать 15.08.2022

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
abstract
database

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

2022;16(4)

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 Florenece, 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

ЛЕКЦИЯ

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

Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 2: клинические и гистологические особенности	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Аронова Е.С.,
Самаркина Е.Ю., Баймеева Н.В.

Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите	15
--	----

Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Коновалова Н.В., Варламов Д.А.

Участие полиморфизмов rs12218 гена SAA1, rs1205 гена CRP и rs7574865 гена STAT4 в формировании предрасположенности к паникулитам в российской когорте пациентов (пилотное исследование)	21
---	----

Теплякова О.В., Полетаева Н.Б., Саранулова А.В.

Ревматологическая онлайн-школа как альтернатива традиционным образовательным технологиям для пациентов	27
--	----

Каледа М.И., Никишина И.П., Салугина С.О., Федоров Е.С.,
Арсеньева С.В., Шаповаленко А.Н., Пачкория Т.Н., Маткава В.Г.

Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования	32
--	----

Постникова П.О., Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Аболёшина А.В., Лиля А.М.

Анализ приверженности лечению у больных ревматоидным артритом	40
---	----

Ивахненко О.И., Дубинина Т.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М.

Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации	46
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Савченко Е.А., Глазунов П.А., Бунова С.С., Жилев Е.В.

Особенности течения инфекционного артрита у пациента с гипогаммаглобулинемией	57
---	----

Чинова А.А., Зацепина М.Н., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Моисеев С.В.

Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией, у пациента с длительным стажем работы мраморщиком	63
---	----

Лейнеман Я.А., Бессалова А.Ю., Алиев Д.Б., Самигуллина Р.Р.,
Шостак М.С., Гайдукова И.З., Мазуров В.И.

Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке	69
--	----

ОБЗОРЫ

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

Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета	74
---	----

Денисов Л.Н., Алексеева Л.И., Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М.,
Родионова С.С., Кочиш А.Ю., Трофимов Е.А., Якупов Э.З., Якупова С.П., Елисеева Л.Н.

Терапия остеоартрита коленных суставов с точки зрения доказательной медицины: ожидаемые краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные результаты применения рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата	80
--	----

Каратеев А.Е.

Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия	88
---	----

Беляева И.Б., Мазуров В.И.

Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом	98
---	----

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.

Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза	105
---	-----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Шавловская О.А.

О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов	111
---	-----

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е.

Лорноксикам в терапии острой и хронической скелетно-мышечной боли	117
---	-----

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 2: clinical and histological features	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Gridneva G.I., Muravyov Yu.V., Glukhova S.I., Aronova E.S., Samarkina E.Yu., Baimeeva N.V.

Analysis of the relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis	15
--	----

Krylov M.Yu., Egorova O.N., Konovalova N.V., Varlamov D.A.

The role of polymorphisms rs12218 of the <i>SAAI</i> gene, rs1205 of the <i>CRP</i> gene, and rs7574865 of the <i>STAT4</i> gene in the formation of predisposition to panniculitis in the Russian cohort of patients (pilot study)	21
---	----

Tepliyakova O.V., Poletaeva N.B., Sarapulova A.V.

Online rheumatology school as an alternative to traditional educational technologies for patients	27
---	----

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Salugina S.O., Fedorov E.S., Arsenyeva S.V., Shapovalenko A.N., Pachkoria T.N., Matkava V.G.

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study	32
---	----

Postnikova P.O., Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Aboleshina A.V., Lila A.M.

Analysis of adherence to treatment in patients with rheumatoid arthritis	40
--	----

Ivakhnenko O.I., Dubinina T.V., Korotaeva T.V., Lila A.M.

Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system	46
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Savchenko E.A., Glazunov P.A., Bunova S.S., Zhilyaev E.V.

The course of infectious arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia	57
--	----

Chinova A.A., Zatsepina M.N., Ponomareva L.A., Popova E.N., Moiseev S.V.

Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a patient with long-term employment as a marble worker	63
--	----

Leineman Ya.A., Bessalova A.Yu., Aliev D.B., Samigullina R.R., Shostak M.S., Gaidukova I.Z., Mazurov V.I.

Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus	69
---	----

REVIEWS

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

The role of neutrophils in the pathogenesis of Behcet's disease	74
---	----

Denisov L.N., Alekseeva L.I., Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M., Rodionova S.S., Kochish A.Yu., Trofimov E.A., Yakupov E.Z., Yakupova S.P., Eliseeva L.N.

Evidence-based therapy for knee osteoarthritis: expected short-, medium-, and long-term outcomes of prescription crystalline glucosamine sulfate administration	80
---	----

Karateev A.E.

Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use	88
--	----

Belyaeva I.B., Mazurov V.I.

Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis	98
---	----

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

The use of bisphosphonates for the treatment and prevention of osteoporosis	105
---	-----

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shavlovskaya O.A.

On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases	111
--	-----

Polishchuk E.Yu., Karateev A.E.

Lornoxicam in the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain	117
---	-----

Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 2: клинические и гистологические особенности

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 при системной красной волчанке (СКВ) — не просто косметический дефект, сопровождающийся ухудшением качества жизни и психологическим дискомфортом, а, возможно, первый признак системного поражения при данном заболевании. Системное поражение может развиваться у пациентов практически с любым типом красной кожной волчанки (ККВ), что требует изучения ККВ в сочетании с СКВ. В первую очередь с кожными проявлениями СКВ встречаются дерматологи, тогда как поражение других органов и систем приводит пациента к ревматологу. Важно понимать, что поражение кожи не вызывает необратимых органических повреждений, однако необходима преемственность терапевтических подходов между дерматологом и ревматологом. В обзоре приведены клинические признаки, особенности диагностики и гистологические характеристики ККВ,

Ключевые слова: системная красная волчанка; кожная красная волчанка; поражение кожи; поражение слизистых оболочек; острая кожная красная волчанка; подострая кожная красная волчанка; дискоидная красная волчанка; волчаночный панникулит; волчанка обморожения; опухолевидная красная волчанка; перекрестный синдром.

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

Для ссылки: Шумилова АА, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 2: клинические и гистологические особенности. Современная ревматология. 2022;16(4):7–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-7-14

Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 2: clinical and histological features *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 lesions in systemic lupus erythematosus (SLE) are not just a cosmetic defect, accompanied by a deterioration in the quality of life and psychological discomfort, but, possibly, the first sign of a systemic course of disease. Systemic involvement can develop in patients with almost any type of cutaneous lupus erythematosus (CLE), requiring the study of CLE in combination with SLE. Dermatologists are the first to face with skin manifestations of SLE, while other organs and systems affection leads the patient to a rheumatologist. It is important to understand that skin lesions do not cause irreversible organ damage, but continuity of therapeutic approaches between a dermatologist and a rheumatologist is necessary. The review presents the clinical signs, diagnostic features and histological characteristics of CLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; cutaneous lupus erythematosus; skin lesions; mucous membranes affection; acute cutaneous lupus erythematosus; subacute cutaneous lupus erythematosus; discoid lupus erythematosus; lupus panniculitis; chilblain lupus; lupus erythematosus tumidus; cross syndrome.

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

For reference: Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 2: clinical and histological features. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):7–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-7-14

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее практически все системы и органы с широким спектром симптомокомплексов, приводящих к различной тяжести состояния [1, 2]. Примерно у 75% пациентов заболевание сопровождается поражением кожи и слизистых оболочек, которое наиболее часто представлено острой кожной красной волчанкой (ОККВ). Такие изменения вызывают значительное повреждение кожи и дискомфорт с ухудшением качества жизни [3].

В обзоре представлены клинические признаки, особенности диагностики и гистологические проявления кожной

красной волчанки (ККВ), затрагиваются вопросы ее дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

ОККВ

Наиболее часто ОККВ ассоциируется с СКВ [4], встречается у женщин во 2-м и 3-м десятилетиях жизни и характеризуется локализованными или генерализованными проявлениями. На долю ОККВ приходится около 15% случаев поражения кожи. Типично развитие двусторонней эритемы в области щек, скул, спинки носа («бабочка»), как правило, временной (от нескольких часов до нескольких недель), воз-

никающей после пребывания на солнце и не оставляющей рубцов (однако иногда формируется диспигментация) [5]. Клиническая картина высыпаний варьируется от легкой эритемы до интенсивного отека, что может потребовать дифференциальной диагностики с болезнью Морбигана (редкий хронический дерматоз с прогрессирующим течением, проявляющийся отеком средней трети лица и стойкой эритемой) [6, 7].

Тщательно собранный анамнез, клинико-лабораторные данные, дерматоскопическая картина, а в сложных случаях и биопсия кожи помогут дифференцировать ОККВ от других заболеваний с поражением кожи лица (например, себорейного дерматита, розацеа, гелиотропной сыпи при дерматомиозите) (рис. 1). Иногда ОККВ проявляется распространенной фоточувствительной пятнисто-папулезной зудящей сыпью, напоминающей токсикодермию (рис. 2).

Чаще всего поражаются светочувствительные и открытые участки тела: центральная часть лица, особенно скулы, спинка носа, уши, шея, зона декольте, верхние конечности [4, 5]. На кистях эритематозные пятна располагаются по тыльным поверхностям фаланг пальцев. При этом кожа в области пястно-фаланговых и межфаланговых суставов остается интактной, что позволяет дифференцировать этот вариант ОККВ от папул Готтрона при дерматомиозите, когда эритематозные высыпания локализуются преимущественно в области пястно-фаланговых и межфаланговых суставов на тыльных поверхностях кистей (рис. 3, 4).

Часто ОККВ сопровождается поражением слизистых оболочек (язвы полости рта, энантема твердого неба) [2]. Редко у пациентов с волчанкой развиваются высыпания, клинически сходные с токсическим эпидермальным некролизом или многоформной экссудативной эритемой (рис. 5). Наличие многоформной экссудативной эритемы у пациентов с волчанкой получило название синдрома Роуэлла — симптомокомплекса, включающего дискоидную красную волчанку (ДКВ) или СКВ, диффузную алопецию, диссеминированные отечные эритематозные пятна по типу экссудативной эритемы, положительную пробу на ревматоидный фактор и антиядерные антитела [8]. Такие изменения представляют собой тяжелый вариант ОККВ или подострой красной кожной волчанки (ПККВ). Дифференциальный диагноз проводится с контактным дерматитом, лекарственно-индуцированными фотодерматитами, атопическим дерматитом,



Рис. 1. Поражение кожи при дерматомиозите (из фотоколлекции авторов)¹
Fig. 1. Skin lesions in dermatomyositis (from the photo collection of the authors)



Рис. 2. ОККВ: распространенные пятнисто-папулезные высыпания с шелушением (из фотоколлекции авторов)
Fig. 2. Acute skin lupus erythematosus: widespread maculopapular rash with scaling (from the photo collection of the authors)

себорейной пузырчаткой (синдром Сенира—Ашера) [8].

Для ОККВ характерно наличие аутоантител, включая антинуклеарные антитела (АНА), антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антитела к экстрагируемому ядерному антигену Smith (анти-Sm), антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La) (анти-La/SS-B), антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП) [4, 5, 9]. Гистологическая картина неспецифична, представлена поверхностным дерматитом с вакуолизацией базального слоя эпидермиса и положительной ШИК-реакцией в области дермоэпидермального соединения (рис. 6). В сосочковом слое дермы определяется небольшой воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов. Возможно обнаружение нейтрофилов на ранних этапах развития в дермоэпидермальном соединении, нередко могут присутствовать признаки лейкоцитокластического васкулита, включая фибриноидный некроз стенок сосудов и экстравазацию эритроцитов. Муцин в дерме определяется с помощью специальных красителей (альциановый синий и коллоидное железо) [5, 10].

Дифференциальный диагноз включает дерматомиозит и полиморфный фотодерматоз, для которых нехарактерно отложение муцина, а также лейкоцитокластический васкулит, при котором отсутствует вакуолярная дегенерация базального слоя.

ПККВ

ПККВ была описана в 1979 г. R.D. Sontheimer и соавт. [11], встречается у 8% пациентов с ККВ и, как правило, связана с фотосенсибилизацией. Поражение ограничивается открытыми для солнца участками кожи. Примечательно, что задействованы боковые стороны лица, верхняя часть туловища и разгибательные поверхности кожи верхних ко-

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net



Рис. 3. Поражение кожи при ОККВ (из фотоколлекции авторов)

Fig. 3. Skin lesion in acute skin lupus erythematosus (from the photo collection of the authors)



Рис. 4. Острое эритематозное поражение кожи по типу эритемы «бабочка» (из фотоколлекции авторов)

Fig. 4. Acute erythematous butterfly-shaped skin lesion (from the photo collection of the authors)

нечности (рис. 7). У некоторых пациентов ПККВ протекает в легкой форме, и после пребывания на солнце появляется всего несколько небольших шелушащихся пятен. Высыпания могут иметь кольцевидную форму с приподнятыми эритематозными краями и центральным просветлением или папулосквамозную форму и носить экзематозный или псориазоподобный характер. При данном типе поражения кожи наблюдается невыраженный поверхностный воспалительный инфильтрат без уплотнения. Исходом часто

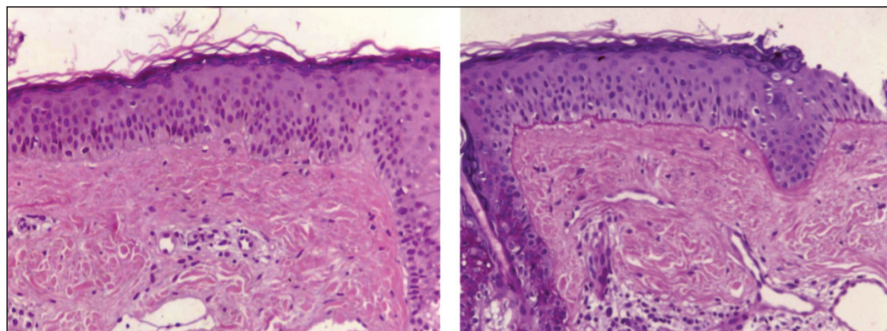


Рис. 6. Атрофия с небольшим вакуолярным поражением в дермоэпидермальном соединении. Умеренный лимфоцитарный периваскулярный инфильтрат поверхностной дермы.

Положительная ШИК-реакция показывает утолщение базальной мембраны [10]

Fig. 6. Atrophy with slight vacuolar lesion at the dermoepidermal junction. Moderate lymphocytic perivascular infiltrate of the superficial dermis. A positive PAS-reaction indicates thickening of the basement membrane [10]

служит диспигментация, особенно гипопигментация, без рубцевания, иногда с формированием телеангиэктазий на поверхности [12].

Примерно у 50% пациентов с ПККВ выявляется позитивность по анти-Ro/SS-A (отличительный маркер для данного типа поражения кожи) [12]. Описаны случаи развития лекарственно-индуцированной ПККВ, клинически, гистопатологически и иммунологически сходной с идиопатической ПККВ. Провоцировать развитие лекарственной ПККВ могут в первую очередь антигипертензивные и противогрибковые препараты. В большинстве случаев лекарственная ПККВ спонтанно разрешается в течение нескольких недель после отмены вызвавшего ее препарата. Анти-Ro/SS-A присутствовали в 80% случаев лекарственно-индуцированной ПККВ и сохранялись у большинства больных после исчезновения активности кожного процесса [13].

Гистологически ПККВ характеризуется наличием поверхностного дерматита, связанного с гиперкератозом, утолщением базальной мембраны, фолликулярными «пробками»; в дерме встречаются лимфоцитарные инфильтраты незначительной плотности, преимущественно в сосочковом слое (рис. 8). Наличие муцина в дерме служит важным диагностическим признаком [10, 14], поскольку наблюдается при папулезных высыпаниях у больных СКВ и отсутствует в коже пациентов с ККВ [15]. По данным J.L. Bangert и соавт. [16],

эти гистологические признаки и наличие более выраженной эпидермальной атрофии при ПККВ позволили дифференцировать ее от хронического поражения кожи в 82% случаев. Для пациентов, позитивных по анти-Ro/SS-A, характерно

отложение комплексов IgG в области дермоэпидермального соединения, которые выявляются при прямом иммунофлуоресцентном исследовании [10, 17]. У данной категории больных часто имеются относительно нетяжелые системные проявления волчанки: артралгии, артрит и другие симптомы поражения костно-мышечной системы без вовлечения почек, центральной нервной системы (ЦНС), серозных оболочек [18, 19].

Хроническая кожная красная волчанка (ХККВ)

Это наиболее распространенная форма поражения кожи при ККВ [11]. Клиническими вариантами ХККВ являются локализованная и распростра-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

ненная, глубокая красная волчанка (волчаночный панникулит), красная волчанка вследствие обморожения, гипертрофическая/веррукозная волчанка, опухолевидная красная волчанка, лихеноидная ДКВ, ДКВ/красный плоский лишай перекрестный синдром. Наиболее частый вариант ХККВ – ДКВ [11, 20].

ДКВ

ДКВ наблюдается в 73% случаев поражения кожи при ККВ. Высыпания могут быть локализованными (70%), располагаясь на лице, волосистой части головы и ушах, или распространенными (30%), когда поражаются туловище и конечности, приводят к образованию рубцов [21] (рис. 9). Кожный процесс характеризуется появлением эритематозных пятен, которые постепенно инфильтрируются, превращаясь в возвышающиеся бляшки с гиперкератотической поверхностью. По периферии очагов обычно сохраняется зона активного воспаления, имеется гиперпигментация. Бляшки медленно увеличиваются, в центральной их части наблюдается разрешение элементов с формированием рубцовой атрофии кожи, на фоне которой могут появиться телеангиэктазии (рис. 10) [19, 21].

Иногда дискоидные очаги возникают на поверхности слизистых оболочек, включая губы, слизистую оболочку носа, конъюнктиву и слизистую оболочку половых органов. У некоторых пациентов наблюдается фотосенсибилизация (высыпания на открытых участках тела), и воздействие солнца, по видимому, играет определенную роль в развитии поражения. В то же время во многих случаях дискоидные поражения встречаются на защищенной от солнца коже и четкой связи между воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения и их развитием нет [21].

У 5–15% пациентов с ДКВ формируется СКВ, риск может быть выше при распространенном поражении кожи [21]. Однако важно помнить, что ДКВ входит в один из 11 критериев диагностики СКВ [22]. Гипертрофический/веррукозный вариант является необычной разновидностью ДКВ и характеризуется толстым шелушением, покрывающим дискоидные высыпания или возникающим на их периферии. Он чаще встречается на разгибательной поверхности кистей, но могут быть также поражены лицо (см. рис. 10) и верхняя часть туловища. Высыпания носят воспалительный характер (выраженный воспалительный инфильтрат отмечается как в поверхностной, так и в глубокой дерме), при пальпации определяется их уплотнение. При поражении волосистой



Рис. 7. Подострое поражение кожи (из фотоколлекции авторов)
Fig. 7. Subacute skin lesions (from the photo collection of the authors)

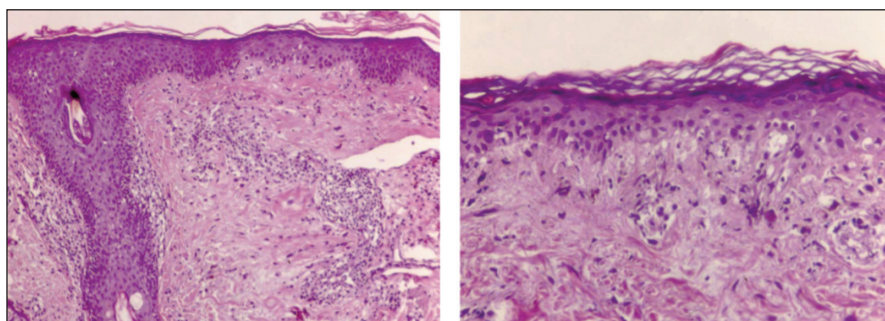


Рис. 8. Преимущественно лимфоцитарный периваскулярный и периаднексальный инфильтрат с сосудистой эктазией. Дегенерация и атрофия желтого пятна в дермоэпидермальном соединении фолликула. Незначительная инфильтрация лимфоцитами и выраженный отек поверхностной дермы [10]

Fig. 8. Predominantly lymphocytic perivascular and periadnexal infiltrate with vascular ectasia. Macular degeneration and atrophy at the dermoepidermal junction of the follicle. Insignificant lymphocytic infiltration and pronounced edema of the superficial dermis [10]



Рис. 9. ДКВ (а, б), рубцовая алопеция (в; из фотоколлекции авторов)
Fig. 9. Discoid lupus erythematosus (a, b), cicatricial alopecia (c; from the photo collection of the authors)

части головы появляются дискоидные очаги в виде эритематозных папул или бляшек с шелушением, которые постепенно разрешаются с формированием рубцовой атрофии, а также в виде телеангиэктазий, областей гипо- и гиперпигментации. В очагах облысения могут сохраняться участки с нормально растущими волосами [23]. Описаны случаи развития плоскоклеточного рака кожи в длительно существующем очаге ДКВ [24].

Гистологически свежие очаги характеризуются поверхностным дерматитом, который приводит к вакуолизации базального слоя эпидермиса, в котором уже невозможно выделить



Рис. 10. Локализованная ДКВ (из фотоколлекции авторов)
Fig. 10. Localized discoid lupus erythematosus (from the photo collection of the authors)



Рис. 12. Волчаночный панникулит (из фотоколлекции авторов)
Fig. 12. Lupus panniculitis (from the photo collection of the authors)

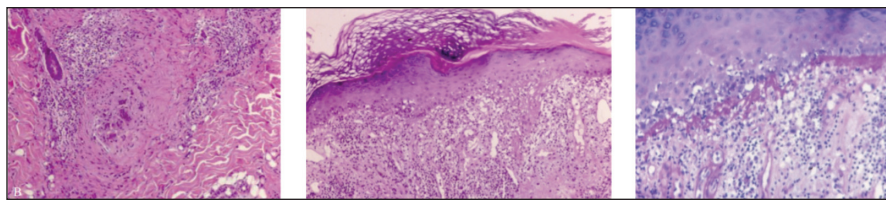


Рис. 11. Рубцовая алопеция волосистой части головы. Остатки придаточных структур, окруженных лимфоцитарным инфильтратом и однородной волокнистой тканью. Гистологическая картина раннего поражения характеризуется гиперкератозом, ортокератозом, вакуолизацией базального слоя эпидермиса, выраженным отеком дермы, сосудистыми эктазиями и субэпидермальной лимфоцитарной инфильтрацией, скрывающей дермоэпидермальное соединение. Утолщение базальной мембраны, положительная ШИК-реакция [10]

Fig. 11. Cicatricial alopecia of the scalp. Residual adnexal structures surrounded by lymphocytic infiltrate and homogeneous fibrous tissue. The histological picture of the early lesion is characterized by hyperkeratosis, orthokeratosis, vacuolization of the basal layer of epidermis, pronounced edema of the dermis, vascular ectasias, and subepidermal lymphocytic infiltration hiding the dermoepidermal junction. Basement membrane thickening, positive PAS-reaction [10]

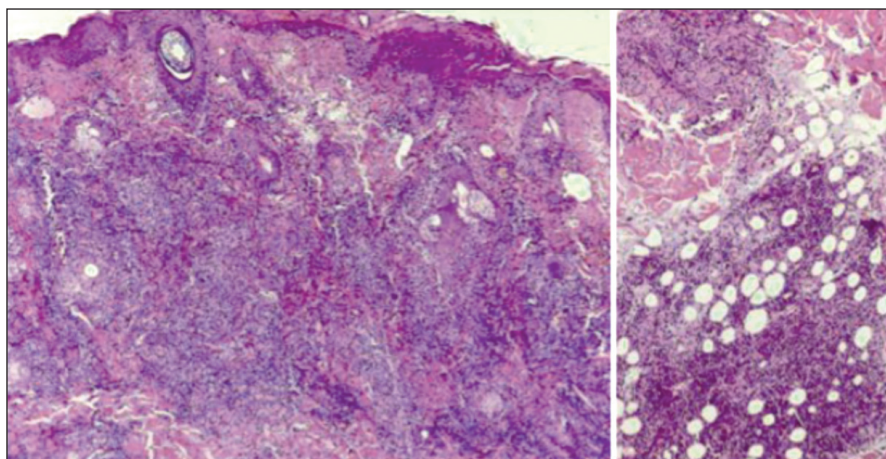


Рис. 13. Гистологическая картина представлена толстым воспалительным лимфоцитарным инфильтратом, поражающим кожу на всю толщину и подкожную жировую клетчатку, в которой наблюдается дольчатый/септальный панникулит [10]

Fig. 13. The histological picture is represented by a thick inflammatory lymphocytic infiltrate affecting the entire thickness of the skin and subcutaneous adipose tissue, in which lobular / septal panniculitis is observed [10]

дермоэпидермальное соединение [10]. В активной фазе гистологическая картина поражения характеризуется явлениями некроза кератиноцитов, периаднексальным и периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом с субэпидермальной полоской, гиперкератозом, ортокератозом, отеком сосочкового слоя дермы и расширением сосудов, экстравазацией эритроцитов в поверхностном слое дермы, начальной атрофией, скоплением меланофагов в сосочковом слое дермы и отложением муцина среди коллагеновых волокон. Характерен фолликулярный гиперкератоз. В этой фазе в дермоэпидермальном соединении может быть выявлена заметная положительная ШИК-реакция гликопротеинов. На более ранних стадиях гистологическая картина отличается уменьшением базальной вакуольной дегенерации, отека и инфильтрата лимфоцитов, атрофией эпидермиса и придатков, фиброзом кожи, расширением сосудов и наличием меланофагов, соответствующих клиническим проявлениям (рис. 11) [5, 10].

В 2017 г. S.A. Elman и соавт. [25] определили 12 классификационных критериев ДКВ с помощью метода Дельфи. К ним относятся 7 клинических (эритематозно-фиолетовый цвет, атрофические рубцы, диспигментация, фолликулярный гиперкератоз/фолликулярные «пробки», рубцовая алопеция, локализация в области ушных раковин, головы и шеи) и 5 гистологических (поверхностно-вакуолярный дерматит, периваскулярный и/или периаппендикулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, фолликулярные кератиновые пробки, отложение муцина, утолщение базальной мембраны) критериев.

Волчаночный панникулит

Встречается в 1–3% случаев ХККВ [26], чаще у женщин [27], может возникать на месте травм и других повреждений кожи [28, 29]. Характеризуется локализованной узелковой инфильтрацией в глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке проксимальных отделов конечностей, ягодиц, лица и

туловища (рис. 12). Эти изменения сопровождаются глубокой липоатрофией и рубцами; самые старые очаги могут даже обызвестляться [30]. У некоторых пациентов имеются дискоидные очаги на коже и поражение подкожной жировой клетчатки. Такое сочетание классифицируется как глубокая волчанка (*Lupus profundus*) [31]. В то же время изолированное поражение подкожной жировой клетчатки считается волчаночным панникулитом [32].

Гистологическая картина представлена преимущественно дольчатым лимфоцитарным воспалительным инфильтратом, локализованным в подкожной жировой клетчатке. В вышележащих слоях кожи обычно не видно характерных признаков вакуолизации базального слоя эпидермиса и инфильтрации лихеноидных полос (рис. 13). Участки с некрозом гиалиновой жировой ткани присутствуют на подкожном уровне наряду с плазматическими клетками, гистиоцитами и нейтрофилами. Могут наблюдаться васкулопатия артериол и вен среднего калибра с набуханием эндотелиальных клеток, отеком и в некоторых случаях тромбозом или кальцификацией, а также наличие реактивных лимфоидных фолликулов [10].

Очаги волчаночного панникулита можно спутать с узловой эритемой, индуративной эритемой. Наибольшую трудность может представлять дифференциальная диагностика волчаночного панникулита и глубокой склеродермии (морфеи), панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы [33, 34].

Волчанка обморожения (*Chilblain lupus*)

Клинически проявляется красными или темно-фиолетовыми папулами и бляшками, которые локализуются на тыльных поверхностях пальцев кистей, стоп, иногда на кончике носа, в области локтевых, коленных суставов и на голенях. Изменения бывают вызваны и/или усугубляются холодным климатом, особенно влажным [2]. Эти повреждения могут представлять собой сочетание обычных обморожений с ДКВ, хотя иногда со временем они напоминают дискоидное поражение. Высыпания волчанки обморожения часто имитируют ознобленную красную волчанку Бенье–Теннессона (*Lupus pernio* – кожная форма саркоидоза) [30, 35]. Волчанка обморожения нередко ассоциируется с СКВ и может быть признаком системного проявления заболевания [35]. Для подтверждения диагноза используются большие и малые критерии. **Большие критерии:** кожные изменения в акральных областях, вызванные воздействием пониженной температуры или холода, и признаки красной волчанки в очагах при гистопатологическом исследовании или при проведении реакции прямой иммунофлюоресценции. **Малые критерии:** наличие других кожных проявлений ХККВ или СКВ; ответ на терапию красной волчанки; отрицательные результаты тестирования на криоглобулины и холодовые агглютинины. Диагноз волчанки обморожения подтверждается при выявлении как большого, так и одного из малых критериев [36, 37].

Опухолевидная красная волчанка (*Lupus erythematosus tumidus*)

Характеризуется поражением с уплотнением и эритемой, но без образования чешуек или фолликулярных «пробок» [38, 39]. Эпидермис в процесс не вовлечен, однако имеется интенсивный кожный воспалительный инфильтрат. Поражение кожного покрова может быть представлено элементами, сходными с уртикарными бляшками, описанными у пациентов с волчанкой, однако их не следует путать с уртикарным васкулитом.

При морфологическом исследовании выявляются изменения, соответствующие картине лимфоцитарного инфильтрата Джесснера–Канофа (доброкачественное заболевание кожи, проявляющееся Т-лимфоцитарной инфильтрацией дермы без образования фолликулов с центральным просветлением); однако некоторые авторы полагают, что лимфоцитарный инфильтрат Джесснера–Канофа и опухолевидная красная волчанка либо очень тесно связаны, либо являются единым субстратом [38]. Высыпания появляются, как правило, в весенне-летний период на открытых участках тела. Поражение кожи регрессирует спонтанно без образования рубцов или атрофии [39]. Опухолевидная кожная красная волчанка чаще всего протекает без других признаков аутоиммунных нарушений и редко сочетается с СКВ или специфическими антителами к экстрагируемым ядерным антигенам (ЕНА), такими как анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-Sm, анти-U1-RNP или анти-дсДНК. Присутствие АНА в сыворотке (особенно в высоких титрах), которое является отличительной чертой некоторых других подтипов (СКВ, ОККВ, ПККВ), при опухолевидной красной волчанке встречается редко [40]. Таким образом, опухолевидная красная волчанка рассматривается как отдельная нозология в группе кожной волчанки с благоприятным прогнозом [41].

Перекрестный синдром (ДКВ/красный плоский лишай)

Сочетание ДКВ и красного плоского лишая – редкое состояние, вобравшее в себя признаки обоих патологических процессов [42]. Четких диагностических критериев этого синдрома в настоящее время не существует. Это привело к появлению противоречивых сообщений в литературе, причем в большинстве из них описаны случаи с сосуществующими или перекрывающимися клиническими и гистологическими признаками ДКВ и красного плоского лишая. Согласно имеющимся данным, существуют классический перекрестный синдром (ДКВ/красный плоский лишай) с типичными клинико-гистологическими проявлениями дерматозов и любым положительным серологическим тестом (АНА с титрами $\geq 1:80$ на клетках Hep2, ЕНА, анти-дсДНК, анти-Sm, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-U1-RNP, антифосфолипидные антитела) и вероятный перекрестный синдром (ДКВ/красный плоский лишай) с типичными клинико-гистологическими проявлениями дерматозов, но с отрицательными иммунологическими показателями, что требует дальнейшего серийного тестирования и наблюдения [43].

Заключение

Хотя СКВ является полиорганным заболеванием, у многих пациентов поражается только один или несколько органов. Наличие особых вариантов СКВ зачастую приводит к необходимости совместного ведения пациентов ревматологами и врачами смежных специальностей. Поражение суставов, серозных оболочек, почек, ЦНС, системы кроветворения может быть и не представлено среди наиболее распространенных системных признаков СКВ, и этот перечень возможных вариантов патологического процесса, безусловно, не является исчерпывающим. Такие симптомы, как лихорадка, потеря веса, усталость, миалгии и лимфаденопатия, чрезвычайно распространены, хотя и неспецифичны, и могут быть важными индикаторами риска развития СКВ у пациентов с изолированным поражением кожи. Наибольшая вероятность системного поражения отмечается при ОККВ, однако оно может развиваться у пациентов с любым типом ККВ, что требует изучения ККВ в сочетании с СКВ.

1. 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 leksii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Litera; 2012. P. 245-331].
2. 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].
3. 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.
4. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1335-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x. Epub 2011 May 17.
5. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol*. Sep-Oct 2006;24(5):348-62. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.014.
6. Veraldi S, Persico MC, Francia C. Morbihan syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2013 Apr-Jun;4(2):122-4. doi: 10.4103/2229-5178.110639.
7. Donthi D, Nenow J, Samia A, et al. Morbihan disease: A diagnostic dilemma: two cases with successful resolution. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021 Jun 11;9:2050313X211023655. doi: 10.1177/2050313X211023655.
8. Lee LA, Roberts CM, Frank MB, et al. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1994 Oct;130(10):1262-8.
9. Shumilova AA, Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Skin lesions in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun;80(Suppl 1):643.2-644. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3548.
10. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):216-29. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05929-1.
11. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol*. 1979 Dec;115(12):1409-15.
12. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 1985 Jul-Sep;3(3):58-68. doi: 10.1016/0738-081x(85)90078-1.
13. Lowe GC, Henderson CL, Grau RH, et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):465-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x.
14. Sonntag M, Lehmann P, Megahed M, et al. Papulonodular mucinosis associated with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology*. 2003;206(4):326-9. doi: 10.1159/000069945.
15. Rongioletti F, Parodi A, Rebora A. Papular and nodular mucinosis as a sign of lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1990;180(4):221-3. doi: 10.1159/000248034.
16. Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. Comparative histopathologic findings. *Arch Dermatol*. 1984 Mar;120(3):332-7.
17. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, et al. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1992 Sep;99(3):251-7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12616582.
18. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. Feb-Mar 2014;48:9-14. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.021. Epub 2014 Jan 31.
19. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. Jan-Feb 2014;89(1):118-25. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142146.
20. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, et al. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus-the Italian experience. *Lupus*. 2000;9(6):417-23. doi: 10.1191/096120300678828569.
21. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1335-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x.
22. 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.
23. Al-Refu K, Goodfield M. Hair follicle stem cells in the pathogenesis of the scarring process in cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009 May;8(6):474-7. doi: 10.1016/j.autrev.2008.12.015.
24. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, et al. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):373-96. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.013.
25. Elman SA, Joyce C, Nyberg F, et al. Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):261-7. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.030.
26. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325-61; quiz 362-4. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
27. Grossberg E, Scherschun L, Fivenson DP. Lupus profundus: not a benign disease. *Lupus*. 2001;10(7):514-6. doi: 10.1191/096120301678416105.
28. Castrillon MA, Murrell DF. Lupus profundus limited to a site of trauma: Case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2017 May 5;3(2):117-20. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.03.002.
29. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):453-63, vi. doi: 10.1016/j.det.2008.06.002.
30. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):291-305. doi: 10.1007/s12016-017-8627-2.
31. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):453-63, vi. doi: 10.1016/j.det.2008.06.002.
32. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365-81. doi: 10.2165/11310780-000000000-00000.
33. Zhao YK, Wang F, Chen WN, et al. Lupus Panniculitis as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(16):e3429. doi: 10.1097/MD.00000000000003429.
34. Siddiqui A, Bhatti HA, Ashfaq J. Lupus Profundus: A Case Report from Pakistan. *Cureus*. 2018 May 28;10(5):e2697. doi: 10.7759/cureus.2697.
35. Patel S, Hardo F. Chilblain lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2013 Nov 27;2013:bcr2013201165. doi: 10.1136/bcr-2013-201165.
36. Su WP, Pernicari C, Rogers RS 3rd, White JW Jr. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*. 1994 Dec;54(6):395-9.
37. Bansal S, Goel A. Chilblain lupus erythematosus in an adolescent girl. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Nov;5(Suppl 1):S30-2. doi: 10.4103/2229-5178.144522.

38. Weber F, Schmuth M, Fritsch P, Sepp N. Lymphocytic infiltration of the skin is a photosensitive variant of lupus erythematosus: evidence by phototesting. *Br J Dermatol*. 2001 Feb;144(2):292-6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04017.x.
39. Patsinakidis N, Kautz O, Gibbs BF, Raap U. Lupus erythematosus tumidus: clinical perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Oct 1;12:707-19. doi: 10.2147/CCID.S166723.
40. Patsinakidis N, Gambichler T, Lahner N, et al. Cutaneous characteristics and association with antinuclear antibodies in 402 patients with different subtypes of lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2097-104. doi: 10.1111/jdv.13769.
41. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):64-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09401.x.
42. Hussein MR, Aboulhagag NM, Atta HS, Atta SM. Evaluation of the profile of the immune cell infiltrate in lichen planus, discoid lupus erythematosus, and chronic dermatitis. *Pathology*. 2008 Dec;40(7):682-93. doi: 10.1080/00313020802320739.
43. Jicha KI, Wang DM, Miedema JR, Diaz LA. Cutaneous lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *JAAD Case Rep*. 2021 Oct 5;17:130-151. doi: 10.1016/j.jdc.2021.09.031.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.03.2022/11.05.2022/15.05.2022

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 fundamental research 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 зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите

Гриднева Г.И.¹, Муравьев Ю.В.¹, Глухова С.И.¹, Аронова Е.С.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Баймеева Н.В.²

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

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Разработка терапевтического лекарственного мониторинга метотрексата (МТ) остается важной и до конца не решенной задачей. Цель исследования — изучить динамику концентрации метаболитов МТ в группах пациентов с разным ответом на терапию МТ, выявить клинические особенности этих групп.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 больных ревматоидным артритом (РА), среди которых было 65 (82%) женщин и 14 (18%) мужчин (средний возраст — 53±11 лет). Проводилось определение в эритроцитах (ЭР) и мононуклеарах (МО) моноглутамата МТ, а также основных метаболитов МТ: полиглутаматов с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ2–4) и 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ) через 4, 12, 24 и 36 нед после начала лечения МТ.

Результаты и обсуждение. Среди завершивших 24-недельное наблюдение пациентов 34 ответили на терапию МТ (1-я группа) и 36 на нее не ответили (2-я группа). Пациенты двух групп не различались по концентрации различных метаболитов МТ через 4 нед, возрасту, индексу массы тела, длительности РА, величине DAS28, рентгенологической стадии, функциональному классу, наличию внесуставных проявлений, разовой и кумулятивной дозам МТ. В 1-й группе через 12 нед терапии выявлена более высокая концентрация 7-ОН-МТ (ЭР), через 24 нед — более высокая концентрация 7-ОН-МТ (МО) и более низкий уровень МТПГ3 (ЭР).

Заключение. Концентрация 7-ОН-МТ после 12 и 24 нед терапии оказалась выше в группе больных, ответивших на терапию. 7-ОН-МТ представляется более стойким метаболитом МТ и, следовательно, более применим для терапевтического лекарственного мониторинга МТ. Уровень МТ и его метаболитов (моноглутамата МТ, МТПГ2 и 7-ОН-МТ) у ответивших на терапию со временем постепенно снижается. Концентрация 7-ОН-МТ 14,5 нмоль/л может являться предиктором хорошего ответа на терапию МТ.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; метотрексат; ревматоидный артрит; полиглутаматы; хроматомасс-спектрометрия.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; galinakugno@rambler.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ и др. Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2022;16(4):15–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-15-20

Analysis of the relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis

Gridneva G.I.¹, Muravyov Yu.V.¹, Glukhova S.I.¹, Aronova E.S.¹, Samarkina E.Yu.¹,
Baimeeva N.V.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²34, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

The development of therapeutic drug monitoring of methotrexate (MT) remains an important and unresolved problem.

Objective: to study the dynamics of the concentration of MT metabolites in groups of patients with different responses to MT therapy, to identify the clinical features of these groups.

Patients and methods. The study included 79 patients with rheumatoid arthritis (RA), including 65 (82%) women and 14 (18%) men (mean age 53±11 years). MT monoglutamate was measured in erythrocytes (ER) and mononuclear cells (MO), as well as the main MT metabolites: polyglutamates with 2, 3 and 4 glutamate residues (MTPG2–4), as well as 7-hydroxymethotrexate (7-OH-MT) after 4, 12, 24 and 36 weeks after the start of MT treatment.

Results and discussion. Among the patients who completed the 24-week follow-up, 34 responded to MT therapy (Group 1) and 36 did not respond to it (Group 2). Patients of the two groups did not differ in the concentration of various metabolites of MT after 4 weeks, age, body mass index, duration of RA, DAS28 value, radiological stage, functional class, presence of extra-articular manifestations, single and cumulative doses of MT. In the 1st group after 12 weeks of therapy, a higher concentration of 7-OH-MT (ER) was detected, after 24 weeks — a higher concentration of 7-OH-MT (MO) and a lower level of MTPH3 (ER).

Conclusion. The concentration of 7-OH-MT after 12 and 24 weeks of therapy was higher in the group of patients who responded to therapy. 7-OH-MT appears to be a more persistent metabolite of MT and therefore more applicable for therapeutic drug monitoring of MT. The level of MT and its metabolites (MT monoglutamate, MTPG2 and 7-OH-MT) gradually decreases over time in responders to therapy. A 7-OH-MT concentration of 14.5 nmol/l may be a predictor of a good response to MT therapy.

Keywords: therapeutic drug monitoring; methotrexate; rheumatoid arthritis; polyglutamates; chromat mass spectrometry.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; galinakugno@rambler.ru

For reference: Gridneva GI, Muravyov YuV, Glukhova SI, et al. Analysis of the relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):15–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-15-20

Метотрексат (МТ), цитостатик из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, используется в качестве препарата первой линии терапии ревматоидного артрита (РА) [1]. Поскольку МТ является лишь пролекарством, практический интерес представляет исследование закономерностей превращения его в активные формы в клетках организма. *Терапевтический лекарственный мониторинг* — комплекс мероприятий по определению концентрации лекарственных веществ в физиологических жидкостях пациентов с целью подбора оптимальной схемы дозирования, наиболее эффективной для конкретного пациента, и минимизации нежелательных явлений (НЯ), связанных с лекарственным препаратом [2]. Ключевым звеном терапевтического лекарственного мониторинга МТ является измерение концентраций наиболее стабильных его метаболитов, а также продуктов ранней и поздней стадий превращения МТ — полиглутаматов с короткой цепью. Акцент на стабильных формах метаболитов обусловлен стремлением минимизировать погрешность при исследовании. Нельзя исключить, что скорость метаболизма МТ зависит от клинических характеристик больных и сопутствующей лекарственной терапии. Остается также неясной роль 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ), который является катаболитом МТ и при этом достаточно стойким, хорошо определяемым соединением.

Цель исследования — изучить изменение концентрации метаболитов МТ в динамике, выявить закономерность распределения различных метаболитов у больных, ответивших и не ответивших на терапию МТ, определить клинические особенности групп с разным ответом на терапию МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 больных РА, среди которых было 65 (82%) женщин и 14 (18%) мужчин (средний возраст — 53 ± 11 лет), не получавших ранее МТ.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет; диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., начало терапии МТ не ранее чем за 4 нед до включения в исследование, возможность проведения контрольных визитов.

Критерии исключения: планируемая беременность; противопоказания к назначению МТ согласно инструкции по применению препарата; снижение функции почек; повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 1,5 раза относительно верхней границы нормы; наличие хронических инфекционных заболеваний (ВИЧ, сифилиса, гепатита В, С, туберкулезной инфекции).

Все больные имели нормальную выделительную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин). Всем больным был назначен МТ в дозе 10–15 мг/м² поверхности

тела. Характеристика больных приведена в табл. 1.

Во время каждого визита оценивали состояние больного с использованием индекса DAS28, наличие НЯ, информацию о принимаемых лекарственных препаратах, вычисляли ИМТ, а также суммарную дозу МТ, полученную больным. Регистрировали число пропущенных введений МТ. Оценивали безопасность лечения (на 4-й, 12-й, 24-й и 36-й неделе терапии) и соответствие достижению целей терапии (на 4-й, 12-й, 24-й и 36-й неделях терапии). Достижение целей терапии — ремиссии или низкой активности заболевания — устанавливали по индексу DAS28, рассчитанному по СРБ. Больные, достигшие ремиссии или низкой активности РА, были отнесены в 1-ю группу (ответившие на терапию). Больные, не ответившие на терапию, составили 2-ю группу.

Исследовали общий анализ крови, концентрацию АЛТ, АСТ, СРБ и основных метаболитов МТ. Определение в эритроцитах (ЭР) и моноклукерах (МО) моноглутамата МТ, полиглутаматов с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ2–4), а также 7-ОН-МТ проводили методом тандемной хроматомасс-спектрометрии после 4, 12, 24 и 36 нед терапии, результат выражали в нмоль/л. Фракцию МО выделяли методом наплавления на верографин-фиколл.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Полученные результаты оценивали с помощью критериев χ^2 Пирсона, t-критерия Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест Манна–Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для поиска предикторов ответа на терапию выполняли корреляционный анализ по Спирмену.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Эффективность терапии МТ определяли по результатам 24-недельного лечения, поскольку с точки зрения терапевтической стратегии принципиально важно достичь целей терапии в максимально сжатые сроки. Через 24 нед 34 (43%) больных достигли целей терапии (1-я группа) и 36 (46%) — не достигли (2-я группа). МТ был отменен у 5 (6%) больных из-за возникших НЯ. Выбыли из исследования в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции 4 (5%) пациента.

У пациентов 1-й и 2-й групп после 4 нед лечения концентрация различных метаболитов МТ не различалась (рис. 1–5). Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, про-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика больных РА (n=79)
Table 1. Characteristics of patients with RA (n=79)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	65 (82)
Мужчины, n (%)	14 (18)
Возраст, годы $M \pm \sigma$	53 $\pm$ 11
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	26,4 $\pm$ 4,6
Длительность заболевания на момент включения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 20,0]
Длительность РА 6 мес, n (%)	27 (34)
РФ (+), n (%)	48 (50)
АЦЦП (+), n (%)	51 (65)
DAS28 на момент включения, $M \pm \sigma$	5,4 $\pm$ 1
Функциональный класс, n (%):	
I	7 (9)
II	68 (86)
III	4 (5)
IV	—
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	8 (10)
II	62 (78)
III	6 (8)
IV	3 (4)
Наличие эрозий в суставах, n (%)	26 (32)
Внесуставные проявления, n (%)	5 (6)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
нет	36 (46)
только АГ	20 (25)
только ХАИТ	4 (5)
АГ + ХАИТ	3 (4)
АГ + другие заболевания	5 (6)
только СД	1 (1)
другие	10 (13)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АГ — артериальная гипертензия; ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит; СД — сахарный диабет.

должительности заболевания, величине DAS28, рентгенологической стадии, функциональному классу, наличию внесуставных проявлений, характеру и числу коморбидных состояний. Разовая и кумулятивная дозы МТ также не различались. Пациенты 2-й группы чаще применяли статины, однако различия не были статистически значимыми (табл. 2).

Ниже приведены данные сравнения концентраций метаболитов МТ в ЭР (см. рис. 1). Поскольку в целом содержание метаболитов МТ в МО прямо коррелировало с их концентрацией в ЭР, эти результаты в графическом виде не представлены. В отдельных случаях мы приводим эти данные, поскольку они позволяют подчеркнуть значимость полученных результатов.

В группе пациентов, ответивших на терапию, концентрация моноглутамата МТ в ЭР с течением времени уменьшалась ($p_{1-4}=0,027$, $p_{3-4}=0,005$; см. рис. 1). Аналогичная картина у больных этой группы наблюдалась при измерении концентрации МТ в МО ($p_{3-4}=0,019$). Во 2-й группе различия уровня моноглутамата МТ в ЭР были значимыми между 4-й и 24-й неделями ($p_{1-3}=0,04$), а также между 12-й и 24-й неделями

($p_{2-3}=0,004$). На остальных этапах лечения различий не отмечалось.

На рис. 2 показано, что уровень МТПГ2 также уменьшался, однако различия были статистически незначимыми ($p>0,05$ во всех случаях), за исключением данных на 24-й и 36-й неделях терапии во 2-й группе ($p_{3-4}=0,009$).

Уровень 7-ОН-МТ также постепенно снижался (см. рис. 3). Для пациентов 1-й группы $p_{1-4}=0,031$; $p_{3-4}=0,018$. Через 12 нед терапии в 1-й группе содержание 7-ОН-МТ в ЭР было значимо выше, чем во 2-й группе, и его медиана составляла 28,19 [7,28; 58,07] и 5,89 [0,79; 20,03] нмоль/л соответственно ($p=0,002$). Концентрация остальных фракций не различалась. При определении уровня 7-ОН-МТ в МО существенными результатами можно считать следующие: 1) после 24 нед терапии в 1-й группе определялась статистически значимо более высокая концентрация 7-ОН-МТ, чем во 2-й группе: 5,23 [1,39; 12,52] и 1,05 [0,07; 3,55] нмоль/л соответственно ($p=0,006$); 2) через 36 нед она оказалась статистически значимо ниже, чем через 24 нед, а 75-й перцентиль составил 2,55 нмоль/л. В ходе остальных визитов

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)
Table 2. Comparative characteristics of patients in groups 1 and 2, n (%)

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=36)
Курильщики	5 (15)	5 (13)
Наличие эрозий	9 (27)	14 (37)
ИМТ 25–30 кг/м ²	14 (42)	27 (37)
ИМТ >30 кг/м ²	5 (15)	9 (24)
Старший возраст*	13 (39)	16 (43)
Прием статинов	2 (6)	6 (17); p=0,15
Прием омега-3	3 (9)	9 (24); p=0,09

*Для мужчин – 65 лет и старше, для женщин – 60 лет и старше.

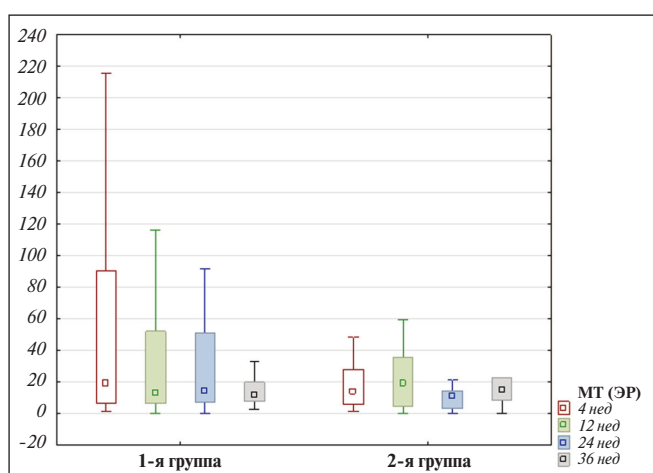


Рис. 1. Концентрация моноглутамата МТ в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 1. Concentration of MT monoglutamate in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

статистически значимых различий по данному показателю не выявлено.

Для характеристики значимости различий между 1-й и 2-й группой по концентрации 7-ОН-МТ, отмечавшихся на момент 2-го визита (12 нед), был выполнен ROC-анализ, подтвердивший приемлемый уровень чувствительности и специфичности указанного параметра (см. рис. 4). Площадь под кривой составила 0,652 (0,547–0,757), $p=0,007$. При концентрации 7-ОН-МТ 14,5 нмоль/л чувствительность достигала 62%, специфичность – 69%. Таким образом, уровень 7-ОН-МТ $\geq 14,5$ нмоль/л может являться предиктором хорошего ответа на терапию МТ.

На рис. 5 и 6 представлена динамика концентрации МТПГ3 и МТПГ4. Отмечалось постепенное нарастание уровня этих метаболитов с течением времени, однако статистически значимых различий между группами не получено. Уровень МТПГ3 в ЭР после 24 нед терапии в 1-й группе оказался значимо ниже, чем во 2-й группе: 7,83 [1,04; 36,21] и 36,91 [6,91; 77,33] нмоль/л соответственно ($p=0,002$). Различий в концентрации остальных метаболитов МТ на данном этапе исследования не выявлено.

Доза МТ в 1-й и 2-й группах существенно не различалась и во всей когорте (суммарно в двух группах) составляла в

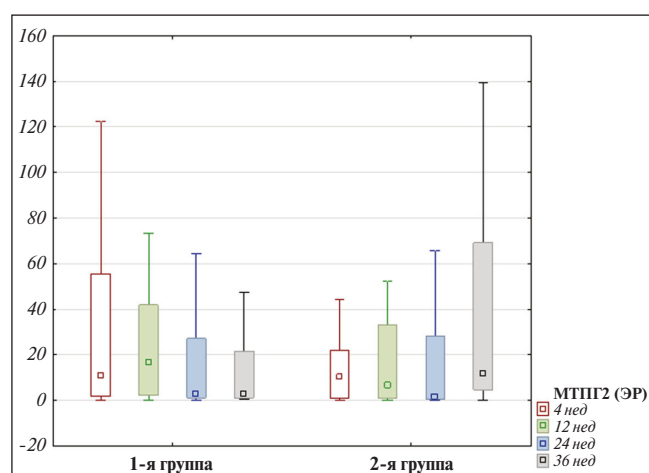


Рис. 2. Концентрация МТПГ2 в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Me [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 2. MTPG2 concentration in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

среднем $15,3 \pm 3,6$ мг/нед через 4 нед, $18,2 \pm 3,4$ мг/нед через 12 нед и $17,9 \pm 4,2$ мг/нед через 24 нед. Суммарная доза МТ после 4 нед лечения равнялась в среднем 58 ± 15 мг и прямо коррелировала с концентрацией МТПГ4 в ЭР ($r=0,29$) и МО ($r=0,31$) и МТПГ3 в ЭР ($r=0,27$), $p<0,05$ во всех случаях. После 12 нед лечения она достигала 202 ± 54 мг и прямо коррелировала с концентрацией МТПГ4 в МО ($r=0,3$; $p<0,05$), а после 24 нед лечения – уже 398 ± 100 мг, корреляций между ее величиной и концентрацией различных метаболитов не выявлено. Суммарная доза МТ через 36 нед составила 591 ± 152 мг и прямо коррелировала с концентрацией МТПГ4 в ЭР ($r=0,33$; $p<0,05$). Корреляционный анализ по Спирмену признаков, ассоциирующихся с достижением терапевтических целей, подтвердил полученные данные: с достижением целей лечения через 24 нед прямо коррелировали уровень 7-ОН-МТ в ЭР после 12 нед терапии ($r=0,26$) и уровень 7-ОН-МТ в МО после 24 нед терапии ($r=0,355$).

Обсуждение. Определяемый уровень метаболитов МТ в МО достаточно низкий, что требует высокой чувствительности методики и может накладывать ограничения на выполнение данного исследования в клинической практике. Следовательно, возможность надежно оценить концентрацию определенных (стабильных) соединений в МО открывает пер-

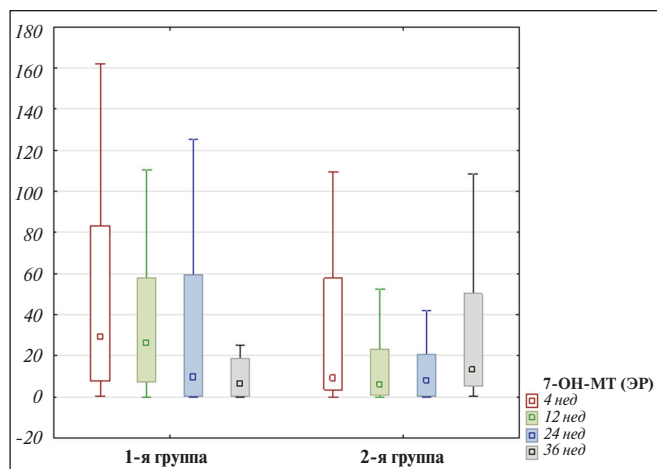


Рис. 3. Концентрация 7-ОН-МТ в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 3. Concentration of 7-OH-MT in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

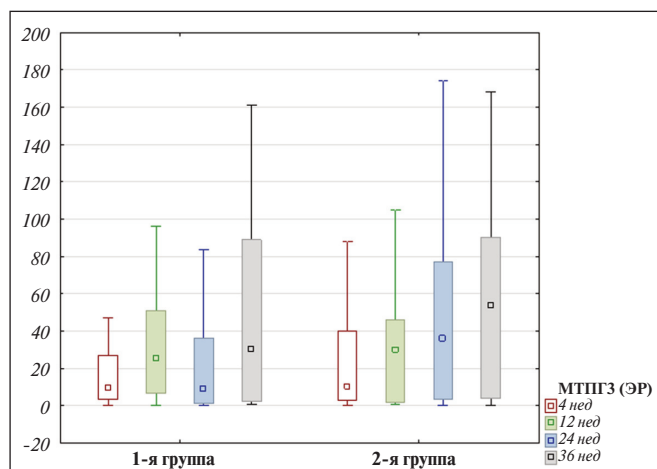


Рис. 5. Концентрация МТПГ3 в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 5. MTPG3 concentration in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

спективы для изучения метаболизма МТ именно в иммунокомпетентных клетках.

Одним из основных катаболитов МТ является 7-ОН-МТ, который синтезируется из МТ с помощью альдегидоксидазы [3]. Фармакокинетика 7-ОН-МТ изучена в основном при лечении онкологических больных высокими дозами МТ, и с этим соединением связывают главным образом токсичность МТ, особенно в отношении почек [4–6].

В экспериментах на крысах было установлено, что более интенсивное образование 7-ОН-МТ может способствовать уменьшению полиглутаминирования МТ и, следовательно, снижению эффективности препарата [3]. Тем не менее в нашей работе уровень 7-ОН-МТ прямо коррелировал с достижением целей терапии. Можно предположить, что в группе ответивших на терапию процесс катаболизма МТ и

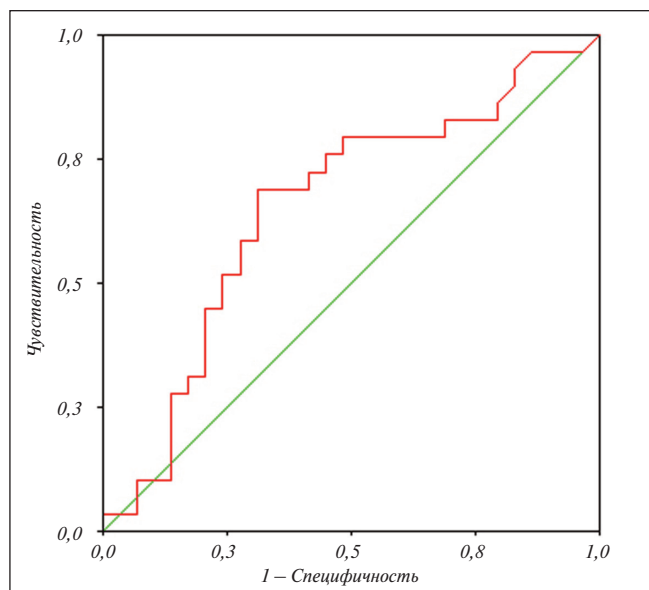


Рис. 4. ROC-анализ чувствительности и специфичности показателя 7-ОН-МТ

Fig. 4. ROC analysis of sensitivity and specificity of the 7-OH-MT

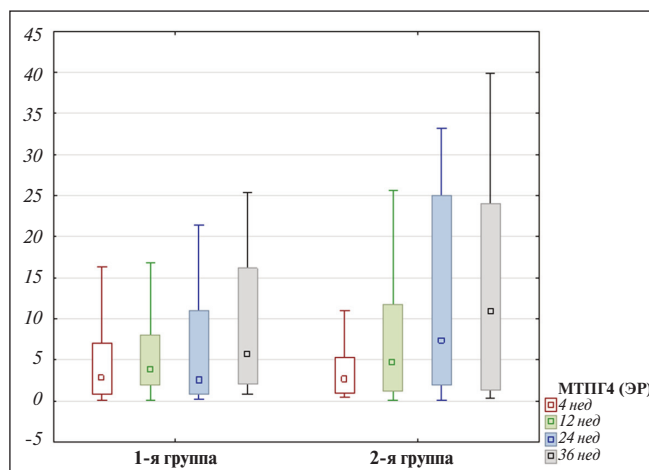


Рис. 6. Концентрация МТПГ4 в ЭР через 4, 12, 24 и 36 нед, нмоль/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Fig. 6. MTPG4 concentration in the ER after 4, 12, 24 and 36 weeks, nmol/l (Me [25th; 75th percentile])

выведение его из клеток протекает медленнее. Таким образом, 7-ОН-МТ может являться суррогатным маркером более эффективного с клинической точки зрения метаболизма МТ. Ценность полученных результатов подчеркивает большая стойкость соединения 7-ОН-МТ, что позволяет не просто уверенно определять его количество в иммунокомпетентных клетках, но и получать результаты, пригодные для статистического анализа.

Обращает на себя внимание четкая корреляция уровня длинноцепочечных метаболитов МТ с его суммарной дозой в первые недели лечения, что подтверждает важность быстрой эскалации дозы МТ для достижения целевых показателей концентрации активных метаболитов и в конечном счете максимально быстрого развития лечебного эффекта. И хотя в некоторых работах указывается на отсутствие до-

зависимого эффекта при накоплении метаболитов МТ [7], следует дифференцировать разовую и кумулятивную дозы препарата.

Во 2-й группе обнаружены статистически значимые различия в содержании МТПГ2 после 24 и 36 нед терапии. Это может свидетельствовать как о более быстром метаболизме МТ у этих пациентов, так и об их меньшей комплаентности. Выявленные различия требуют тщательного изучения, в том числе с позиций протеомики и фармакогеномики.

В имеющейся выборке не удалось обнаружить статистически значимых различий в использовании статинов в группах ответивших и не ответивших на терапию. Известно, что подавляющее большинство применяемых в настоящий момент статинов снижают скорость метаболизма и экскреции МТ (данные международного ресурса drugbank.com со ссылкой на актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов [8]). Ранее при исследовании 33 больных было показано, что прием статинов, вероятно, оказывает положительное влияние на накопление МТПГ, однако эти сведения рекомендовалось использовать с осторожностью, поскольку

на 24-й неделе терапии положительной корреляции между приемом статинов и уровнем метаболитов МТ уже не отмечалось [9]. К сожалению, относительно небольшой объем выборки в нашей работе не позволяет провести многофакторный анализ полученных результатов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления закономерности лекарственного взаимодействия МТ и статинов.

Заключение. Концентрация 7-ОН-МТ после 12 и 24 нед терапии была статистически значимо выше в группе больных, ответивших на терапию. 7-ОН-МТ представляется более стойким метаболитом МТ и, следовательно, в большей степени применим для терапевтического лекарственного мониторинга МТ. Концентрация МТ и его метаболитов (моноглутамата МТ, МТПГ2 и 7-ОН-МТ) у больных, ответивших на лечение МТ, со временем снижается. Уровень 7-ОН-МТ $\geq 14,5$ нмоль/л может являться предиктором хорошего ответа на терапию МТ.

Таким образом полученные данные послужат более глубоко пониманию фармакокинетики МТ у больных с разным типом ответа на этот препарат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
- Burton ME, editor. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Danila MI, Hughes LB, Brown EE, et al. Measurement of erythrocyte methotrexate polyglutamate levels: ready for clinical use in rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):342-7. doi: 10.1007/s11926-010-0120-3.
- Dalrymple J, Stamp L, O'Donnell J. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3299-308. doi: 10.1002/art.24034.
- De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725. Epub 2013 Dec 2.
- Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2766-74. doi: 10.1002/art.20460.
- Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095-103. doi: 10.1002/art.22129.
- European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Revision 1*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf
- Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Баймеева НВ и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020;14(4):60-4. [Gridneva GI, Murav'ev YuV, Baimeeva NV, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4):60-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-60-64]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2022/8.06.2022/15.06.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Технология определения полиглутаматов метотрексата в рамках терапевтического лекарственного мониторинга у больных ревматоидным артритом» (AAAA-A20-120040190015-5).

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 within scientific topic "Technology for the determination of methotrexate polyglutamates in therapeutic drug monitoring in patients with rheumatoid arthritis" (AAAA-A20-120040190015-5).

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.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-2119-2112>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>
Баймеева Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4429-4114>

Участие полиморфизмов rs12218 гена *SAA1*, rs1205 гена *CRP* и rs7574865 гена *STAT4* в формировании предрасположенности к панникулитам в российской когорте пациентов (пилотное исследование)

Крылов М.Ю.¹, Егорова О.Н.¹, Коновалова Н.В.², Варламов Д.А.²

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

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

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

Цель исследования — изучение участия в развитии панникулита (Пн) полиморфизмов генов *SAA1*, *CRP* и *STAT4* и их связи с клинико-лабораторными показателями в российской когорте пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 74 пациента (67 женщин и 7 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет) с достоверным диагнозом Пн. Помимо общеклинического обследования, проводили иммунологическое и гистологическое исследования, компьютерную томографию органов грудной клетки, туберкулиновые пробы. Для генетического исследования сформированы две группы пациентов: с септальным Пн (СПн, n=26), представленным узловой эритемой (УЭ), и с лобулярным Пн (ЛПн, n=48), в том числе преимущественно с идиопатическим лобулярным Пн (ИЛПн, n=18) и другими редкими вариантами (n=30). В качестве контроля использованы результаты, полученные при генотипировании ДНК 142 здоровых неродственных индивидов. Генотипирование полиморфизмов rs12218 гена *SAA1*, rs1205 гена *CRP* и rs7574865 гена *STAT4* было выполнено методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Обнаружены значимые различия между группами по возрасту и длительности заболевания. Пациенты с СПн были моложе больных с ЛПн (p=0,013), имели меньшую длительность заболевания (p=0,001), более низкую СОЭ (p=0,001). У носителей генотипа ТТ полиморфизма гена *SAA1* в 2 раза чаще обнаруживалась предрасположенность к развитию ЛПн по сравнению с контролем (отношение шансов, ОШ 2,25; 95% доверительный интервал, ДИ 1,04–4,87; p=0,038), и этот генотип был расценен как фактор риска. Для пациентов с СПн выявлен значимый фактор риска в виде носительства мутантного генотипа ТТ полиморфизма гена *CRP*. Этот генотип в 4 раза повышал предрасположенность к развитию УЭ по сравнению с контролем (ОШ 4,39; 95% ДИ 1,26–14,11; p=0,009). Отмечалось 6-кратное возрастание риска развития УЭ у носителей мутантного генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма гена *STAT4* по сравнению с контролем (ОШ 5,89; 95% ДИ 1,14–31,75; p=0,016 и ОШ 2,07; 95% ДИ 0,99–4,19; p=0,030 соответственно). Сравнение частот аллеля Т полиморфизма гена *SAA1* в группах с УЭ и с ИЛПн выявило более высокую частоту генотипа *SAA1*ТТ и аллеля *SAA1*Т при ИЛПн, чем при УЭ (66,7 и 26,9%, p=0,066; 88,5 и 55,8%, p=0,016 соответственно).

Заключение. Настоящее исследование подтверждает участие генетических факторов, помимо общепризнанных средовых, в патогенезе воспалительных заболеваний жировой ткани. Полиморфизмы генов *SAA1*, *CRP* и *STAT4* играют роль в формировании генетической предрасположенности к основным клиническим фенотипам Пн.

Ключевые слова: панникулит; узловая эритема; идиопатический лобулярный панникулит; полиморфизмы; ген *SAA1*; ген *CRP*; ген *STAT4*.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Егорова ОН, Коновалова НВ, Варламов ДА. Участие полиморфизмов rs12218 гена *SAA1*, rs1205 гена *CRP* и rs7574865 гена *STAT4* в формировании предрасположенности к панникулитам в российской когорте пациентов (пилотное исследование). Современная ревматология. 2022;16(4):21–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-21-26

The role of polymorphisms rs12218 of the *SAA1* gene, rs1205 of the *CRP* gene, and rs7574865 of the *STAT4* gene in the formation of predisposition to panniculitis in the Russian cohort of patients (pilot study)

Krylov M. Yu.¹, Egorova O. N.¹, Konovalova N. V.², Varlamov D. A.²

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

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

Objective: to study the role of *SAA1*, *CRP* and *STAT4* gene polymorphisms in the development of panniculitis (PN) and their relationship with clinical and laboratory parameters in the Russian cohort of patients.

Patients and methods. The study included 74 patients (67 women and 7 men aged 15 to 76 years) with diagnosis of PN. In addition to the general

clinical examination, immunological and histological studies, computed tomography of the chest, and tuberculin tests were performed. For genetic study, two groups of patients were formed: with septal PN (SPN, $n=26$), represented by erythema nodosum (EN) and with lobular PN (LPN, $n=48$), including predominantly with idiopathic LPN (iLPN, $n=18$) and other rare variants ($n=30$). As a control, the results of DNA genotyping of 142 healthy non-related individuals were used. Genotyping of polymorphisms rs12218 of the SAA1 gene, rs1205 of the CRP gene, and rs7574865 of the STAT4 gene was performed by the allele-specific real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Significant differences were found between the groups in terms of age and duration of the disease. Patients with SPN were younger than those with LPN ($p=0.013$), had a shorter duration of the disease ($p=0.001$), and a lower ESR ($p=0.001$). Carriers of the TT genotype of the SAA1 gene polymorphism were twice as likely to develop LPN as compared to controls (odds ratio, OR 2.25; 95% confidence interval, CI 1.04–4.87; $p=0.038$), and this genotype was regarded as a risk factor. For patients with SPN, a significant risk factor was identified in the form of carriage of the mutant TT genotype of the CRP gene polymorphism. This genotype increased the predisposition to the development of EN by 4 times compared with the control (OR 4.39; 95% CI 1.26–14.11; $p=0.009$). There was a 6-fold increase in the risk of developing EN in carriers of the TT mutant genotype and the T allele of the STAT4 gene polymorphism compared with the control (OR 5.89; 95% CI 1.14–31.75; $p=0.016$ and OR 2.07; 95% CI 0.99–4.19, $p=0.030$, respectively). Comparison of the frequencies of the T allele of the SAA1 gene polymorphism in the groups with EN and with iLPN revealed a higher frequency of the SAA1TT genotype and the SAA1T allele in iLPN than in EN (66.7 and 26.9%, $p=0.066$; 88.5 and 55.8 %, $p=0.016$, respectively).

Conclusion. The present study confirms the involvement of genetic factors, in addition to generally recognized environmental factors, in the pathogenesis of inflammatory diseases of adipose tissue. Polymorphisms of the SAA1, CRP, and STAT4 genes play a role in the formation of a genetic predisposition to the main clinical phenotypes of PN.

Keywords: panniculitis; erythema nodosum; idiopathic lobular panniculitis; polymorphisms; SAA1 gene; CRP gene; STAT4 gene.

Contact: Mikhail Yurievich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Egorova ON, Konovalova NV, Varlamov DA. The role of polymorphisms rs12218 of the SAA1 gene, rs1205 of the CRP gene, and rs7574865 of the STAT4 gene in the formation of predisposition to panniculitis in the Russian cohort of patients (pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):21–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-21-26

Панникулит (Пн) — гетерогенная группа воспалительных заболеваний, поражающих подкожную жировую клетчатку (ПЖК) с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Существует большое разнообразие вариантов Пн, ассоциированных с инфекцией, внешними повреждениями, аутоиммунными/воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и др. На основании клинико-морфологических особенностей Пн подразделяют на преимущественно септальный (СПн) и лобулярный, или дольковый, панникулит (ЛПн). Между отдельными нозологическими вариантами Пн не всегда выявляются очевидные различия, прежде всего в манифестный период болезни. Частота ошибочных диагнозов при Пн составляет до 60%, поэтому дифференциальная диагностика является самым сложным этапом ведения таких пациентов. Нелегкий путь к диагнозу требует исключения всех нозологий, сопровождающихся поражением ПЖК, с обязательным обследованием пациента у врачей смежных специальностей — пульмонологов, дерматологов, инфекционистов, онкологов и др. Наиболее распространенным вариантом СПн является узловатая эритема (УЭ) — неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате различных причин [1]. Нередко УЭ выступает как один из первых симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), синдром Лефгрена, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологическую патологию и др., что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, позднего назначения адекватной терапии [2]. Частота УЭ варьируется в зависимости от провоцирующего фактора, этнических, расовых и географических различий. Этот вариант СПн у женщин встречается чаще, чем у мужчин (в соотношении 5:1), пик заболеваемости наблюдается в возрасте 18–34 лет [1]. Хотя УЭ — нередкое заболевание с достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой кон-

цепции ее этиопатогенеза. Предполагают, что развитие УЭ может быть результатом отложения в венулах перегородок ПЖК иммунных комплексов, вызывающих нейтрофильный Пн [3]. Несмотря на значительное количество наблюдений, имеются лишь единичные исследования генетической predispositionности к УЭ. Так, O. Elkayam и соавт. [4] сообщили о развитии семейной УЭ, так как у всех членов семьи был установлен общий HLA-гаплотип. S. Labunski и соавт. [5] в группе пациентов с УЭ, ассоциированной с саркоидозом, обнаружили выраженную корреляцию заболевания с аллелем А гена *TNFA*. В то же время M.M. Amoli и соавт. [6] не выявили взаимосвязи полиморфизма гена *ICAM1*, кодирующего белок межклеточной адгезии, с УЭ.

ЛПн отличается от СПн более тяжелыми и выраженными клиническими и лабораторными проявлениями. Яркий его представитель — идиопатический лобулярный Пн (ИЛПн, или болезнь Вебера—Крисчена) — редкое малоизученное системное рецидивирующее заболевание, поражающее не только ПЖК, но и жировую ткань внутренних органов. Его диагностика вызывает существенные затруднения, а общепринятые подходы к лечению не разработаны [7]. Генетическая основа ЛПн не исследована. Воспалительная природа ЛПн определяет актуальность выяснения иммунологических механизмов, задействованных при этой патологии. Вместе с тем существующие ассоциации между функциональными свойствами белковых молекул и полиморфизмами генов провоспалительных хемокинов и цитокинов позволяют говорить о перспективности изучения роли этих факторов в патогенезе ЛПн.

Оба вида Пн ассоциируются с повышением уровня острофазовых белков [8, 9]. В настоящее время наряду с общепризнанными показателями активности и предикторами прогноза заболевания при РЗ активно исследуется сывороточный амилоид А (САА). Он является нормальным белком сыворотки (служит предшественником фибриллярного тка-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики больных Пн
Table 1. Main clinical and laboratory characteristics of patients with PN

Показатель	СПн (n=26)	ЛПн (n=48)	p
Возраст, годы, М±σ	35,7±14,0	44,3±13,9	0,013
Длительность заболевания, мес, М±σ	16,4±29,7	55,8±108,6	0,001
Женщины/мужчины	24/2	43/5	Нз
Течение заболевания, n (%): острое/подострое хроническое	13 (50,0) 13 (50,0)	17 (35,4) 31 (64,6)	Нз Нз
СОЭ, мм/час, n (%): <10 >10	18 (73,1) 8 (26,9)	11 (22,9) 37 (77,1)	0,001
СРБ, мг/л, n (%): <5 >5	19 (73,1) 7 (26,9)	31 (64,6) 17 (35,4)	Нз Нз

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: жирным шрифтом выделены сравниваемые значения.
Нз — незначимые различия.

ставлены как среднее ± стандартное отклонение (М±σ). Дисперсионный анализ проведен с помощью метода ANOVA post hoc. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Для малых выборок использовали точный критерий Фишера.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

Результаты. Демографические и клинические характеристики пациентов с СПн (n=26) и ЛПн (n=48) представлены в табл. 1. Пациенты с СПн имели меньшую длительность заболевания ($p=0,001$) и были моложе ($p=0,013$), чем больные ЛПн (см. табл. 1). Не обнаружено различий между группами по характеру течения заболевания. Пациентов с повышением СОЭ >10 мм/ч в группе ЛПн было значительно больше, чем в группе СПн ($p=0,001$).

Распределение частот генотипов и аллелей у больных СПн и ЛПн и в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 2).

SAAI-полиморфизм у пациентов с разными фенотипами Пн. Выявлена более высокая частота генотипа ТТ и аллеля Т у пациентов с ЛПн по сравнению с контролем (60,4 и 39,6% и 73,9 и 62,5% соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что носительство по крайней мере одного генотипа ТТ или аллеля Т в генотипе ассоциировано с повышением риска развития Пн соответственно в 2,33 и 1,7 раза по сравнению с контролем (см. табл. 2). Эти результаты свидетельствуют о том, что присутствие мажорного аллеля SAA1Т в генотипе пациента является значимым фактором риска предрасположенности к фенотипу ЛПн.

CRP-полиморфизм у пациентов с разными фенотипами Пн. Анализ частот генотипов и аллелей показал повышенную частоту мутантного генотипа ТТ в группе пациентов с СПн по сравнению с контрольной группой (26,9 и 8,0% соответственно). По данным логистического регрессионного анализа, носительство этого генотипа в 4,39 раза повышало риск развития клинического фенотипа СПн по сравнению с контролем. Частота носительства минорного аллеля Т в группе пациентов с СПн также была выше, чем в контроле, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,078$). Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие у пациента мутантного генотипа CRPTT является сильным фактором риска предрасположенности к фенотипу СПн.

STAT4-полиморфизм у пациентов с разными фенотипами Пн. Выявлена высокая частота минорного генотипа ТТ и аллеля Т у пациентов с СПн по сравнению с контролем (19,2 и 3,9% и 34,6 и 20,4% соответственно). Регрессионный логистический анализ показал почти 6-кратное повышение риска возникновения УЭ при носительстве генотипа ТТ и 2-кратное повышение риска при носительстве мутантного аллеля Т (см. табл. 2).

Существуют трудности в дифференциальной диагностике фенотипических проявлений УЭ и представителя другого клинического фенотипа Пн — ИЛПн. С целью возможного

невого белка АА), синтезируемым в печени, быстро и резко реагирующим маркером острой фазы воспаления [10, 11]. САА отражает реакцию организма позвоночных на такие факторы, как повреждение тканей, инфекция и хирургическое вмешательство [12]. Установлено, что он играет важную роль в метаболизме липидов, регуляции воспаления и патогенезе опухолей, а также способствует элиминации бактерий. Концентрация САА в сыворотке крови во время воспаления может повышаться в 1000 раз.

Данные о генетических факторах риска и прогноза воспаления при Пн малочисленны либо отсутствуют, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы — изучение участия в развитии Пн полиморфизмов генов *SAA1*, *CRP* и *STAT4* и их связи с клинико-лабораторными показателями в российской когорте пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 74 пациента (67 женщин и 7 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет) с достоверным диагнозом Пн, находившихся на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Помимо общеклинического, проводились иммунологическое и гистологическое (у 9 пациентов с УЭ, 18 — с ИЛПн и 17 — с другими вариантами ЛПн) исследования, компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулиновые пробы.

Для генетического исследования сформированы две группы пациентов: с СПн (n=26), представленным УЭ, и с ЛПн (n=48), в том числе преимущественно с ИЛПн (n=18) и другими редкими вариантами (n=30). В качестве контроля использованы данные, полученные при генотипировании ДНК 142 практически здоровых неродственных индивидов.

Генотипирование. ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови, которые были получены у всех пациентов. Анализ выполнялся методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) с помощью наборов компании «Синтол» (Россия).

Статистический анализ. Различия в частотах генотипов и аллелей изученных генов между двумя группами больных и контролем были оценены с использованием 4-польной таблицы сопряжения. Количественные показатели пред-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* в российской когорте пациентов с СПн и ЛПн, n (%)
Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of *SAAI*, *CRP*, and *STAT4* gene polymorphisms in the Russian cohort of patients with SPN and LPN, n (%)

Ген	ТТ	Генотип ТС	СС	Т	Аллель С	ОШ (95% ДИ)	р
<i>SAAI</i> rs12218							
Контроль (n=96)	38 (39,6)*	44 (45,8)	14 (14,6)	120 (62,5)**	72 (37,5)	0,95 (0,35–2,52)*	0,917*
СПн (n=26)	10 (26,9)*	9 (34,6)	7 (26,9)	29 (55,8)**	23 (44,2)	0,76 (0,39–1,48)**	0,377**
ЛПн (n=48)	29 (60,4)*	13 (27,1)	6 (12,5)	71 (73,9)**	25 (26,1)	2,33 (1,08–5,05)*	0,018*
						1,70 (0,96–3,06)**	0,052**
<i>CRP</i> rs1205							
Контроль (n=142)	63 (44,0)	68 (48,0)	11 (8,0)*	194 (68,3)	90 (31,7)**	4,39 (1,26–14,11)*	0,009*
СПн (n=26)	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)*	29 (61,6)	23 (38,4)**	1,71 (0,89–3,25)**	0,078**
ЛПн (n=48)	16 (33,3)	26 (54,2)	6 (12,5)*	58 (60,4)	38 (39,6)**	1,70 (0,48–5,37)*	0,380*
						1,41 (0,85–2,34)**	0,157**
<i>STAT4</i> rs7574865							
Контроль (n=103)	65 (63,1)	34 (33,0)	4 (3,9)*	164 (79,6)	42 (20,4)**	5,89 (1,14–31,75)*	0,016*
СПн (n=26)	13 (50,0)	8 (30,8)	5 (19,2)*	34 (65,4)	18 (34,6)**	2,07 (0,99–4,19)**	0,030**
ЛПн (n=42)	23 (54,8)	17 (40,5)	2 (4,8)*	63 (75,0)	21 (25,0)**	1,24 (0,11–9,02)*	0,810*
						1,30 (0,68–2,45)**	0,388**

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — сравнение частот генотипов; ** — сравнение частот аллелей.

разграничения этих сходных заболеваний мы предприняли попытку сравнить частоты изученных полиморфизмов в двух группах пациентов. Сравнение частот генотипа ТТ полиморфизма гена *SAAI* в группах СПн (26 больных УЭ) и ЛПн (18 больных ИЛПн) показало, что встречаемость этого генотипа при ИЛПн была выше, чем при УЭ (соответственно 66,7 и 38,5%), но различия не достигали статистической значимости ($p=0,066$; табл. 3). Однако анализ частот аллеля Т выявил наличие статистически значимых различий (соответственно 80,5 и 55,8%; $p=0,016$). Не обнаружено значимых различий в частоте генотипов и аллелей других полиморфизмов генов между сравниваемыми фенотипами Пн.

Обсуждение. В настоящем пилотном исследовании изучено влияние трех полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* на генетическую детерминацию клинических фенотипов у пациентов с СПн и ЛПн. Эти группы значимо различались между собой по возрасту и длительности заболевания. Пациенты с СПн были моложе пациентов с ЛПн, имели меньшую длительность заболевания, более низкие значения СОЭ и уровня СРБ, что подтверждает наши данные, полученные ранее [13]. В группе пациентов с ЛПн нами впервые выявлен фактор риска, который в 2 раза повышал

предрасположенность к развитию ЛПн: носительство генотипа ТТ в гене *SAAI*. Для пациентов с СПн значимым фактором риска было носительство мутантного генотипа ТТ в изученном полиморфизме гена *CRP*, ассоциированное с 4-кратным увеличением предрасположенности к возникновению УЭ. Наличие мутантного генотипа полиморфизма G/T в гене *STAT4* приводит к 6-кратному, а мутантного аллеля — к 2-кратному повышению риска появления УЭ. Кроме того, наше исследование позволило продемонстрировать различия частот мажорного аллеля Т/С полиморфизма гена *SAAI* у пациентов с УЭ и ИЛПн, что может быть использовано клиницистами для дифференциальной диагностики этих фенотипов.

Показано, что при многих воспалительных состояниях выявляется повышенная экспрессия сывороточного САА, который является отличительным признаком острофазовой воспалительной реакции [10–12]. В литературе встречаются немногочисленные работы, посвященные изучению влияния генетических факторов при аутовоспалительных заболеваниях. Так, А.С. Akdis и соавт. [8] при исследовании больных с УЭ и 20 здоровых лиц выявили сопоставимое повышение уровня иммуноглобулинов, отсутствие различий в уровне

Таблица 3. Сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* у пациентов с УЭ и ИЛПн
Table 3. Comparison of the frequency distribution of genotypes and alleles of *SAAI*, *CRP*, and *STAT4* gene polymorphisms in patients with EN and iLPN

Ген	ТТ	Генотип ТС	СС	Т	Аллель С	р
<i>SAAI</i> rs12218						
УЭ (n=26)	10 (38,5)*	9 (34,6)	7 (26,9)	29 (55,8)**	23 (44,2)	0,066*
ИЛПн (n=18)	12 (66,7)*	5 (27,8)	1 (5,5)	29 (80,5)**	7 (19,5)	0,016**
<i>CRP</i> rs1205						
УЭ (n=26)	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)	29 (61,6)	23 (38,4)	Нз
ИЛПн (n=18)	7 (38,9)	10 (55,5)	1 (5,5)	24 (66,7)	12 (33,3)	Нз
<i>STAT4</i> rs7574865						
УЭ (n=26)	13 (50,0)	8 (30,8)	5 (19,2)	34 (65,4)	18 (34,6)	Нз
ИЛПн (n=18)	7 (41,2)	8 (47,0)	2 (11,8)	22 (61,1)	12 (38,9)	Нз

С3- и С4-компонентов комплемента. Острофазовые показатели (СРБ и СОЭ) в группе пациентов с УЭ были значительно выше, чем у здоровых лиц (контроль). СРБ представляет собой острофазовый белок, который является наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения [8]. Известно, что СРБ синтезируется гепатоцитами в результате стимуляции интерлейкином (ИЛ) 6. С. de Simone и соавт. [14] выявили высокий уровень цитокинов и факторов роста в коже и сыворотке у больных УЭ.

Ген *STAT4* относится к ядерным цитоплазматическим транскрипционным факторам, которые индуцируют транскрипцию своих генов-мишеней путем распознавания специфических ДНК-последовательностей. Он экспрессируется в активированных периферических моноцитах, макрофагах и дендритных клетках в участках воспаления [15]. *STAT4* передает сигналы, индуцируемые ИЛ12, ИЛ23 и интерфероном γ , которые являются ключевыми цитокинами в развитии аутоиммунных заболеваний [16]. Роль этого гена в патогенезе аутовоспалительных заболеваний неизвестна.

Ранее в нашем исследовании [13] в группах пациентов с УЭ и ИЛПн (болезнь Вебера—Крисчена) впервые была выявлена повышенная частота генотипа GG полиморфизма 19A/G гена лептина у больных УЭ по сравнению с контролем. Кроме того, частота генотипа A1A1 и аллеля A1 полиморфизма

VNTR гена *IL1RA* при УЭ была значимо выше, чем в контроле. Частота GC полиморфизма -174G/C гена *IL6* в группе УЭ также была выше, чем в контроле.

Патогенез УЭ и ИЛПн до конца не изучен, но предполагают, что врожденный иммунный ответ влияет на тип адаптивного иммунного ответа, индуцируемого экспрессией генов, которые в основном регулируются взаимодействием с Toll-подобными рецепторами.

Заключение. Таким образом, Пн является сложным хроническим труднодиагностируемым и трудноконтролируемым состоянием, поэтому важно выявить биомаркеры, позволяющие определить разнообразные варианты заболевания. До сих пор остаются открытыми вопросы о механизмах влияния различных полиморфизмов генов на течение и результаты лечения заболевания. Тем не менее установленные нами генетические факторы, которые участвуют в патогенезе воспалительных заболеваний жировой ткани, по-видимому, могут использоваться в качестве биомаркеров, позволяющих верифицировать виды и варианты Пн, а также выбирать адекватную терапию для таких пациентов. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее изучение роли полиморфизмов генов *SAAT1*, *CRP* и *STAT4* в формировании генетической предрасположенности к основным клиническим фенотипам Пн в более крупных выборках с однородными генетическими признаками и оценкой происхождения их вариантов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Molina-Ruiz AM, Requena L. Erythema nodosum. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(2):81-6. doi:10.1016/j.medcli.2016.03.038
- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2007; 25(4):563-70.
- Cox NH, Jorizzo JL, Bourke JF, Savage COS. Vasculitis, Neutrophilic Dermatoses and Related Disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th edition. Vol. 1. Wiley; 2010. P. 82-7.
- Elkayam O, Caspi D, Segal R, et al. Familial erythema nodosum. *Arthritis Rheum*. 1991 Sep;34(9):1177-9. doi: 10.1002/art.1780340915.
- Labunski S, Posern G, Ludwig S, et al. Tumour necrosis factor- α promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol*. Jan-Feb 2001;81(1):18-21. doi: 10.1080/00015550116912.
- Amoli MM, Ollier WER, Lueiro M, et al. Lack of association between ICAM-1 gene polymorphisms and biopsy-proven erythema nodosum. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):403-5.
- Zheng W, Song W, Wu Q, et al. Analysis of the clinical characteristics of thirteen patients with Weber—Christian panniculitis. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3635-41. doi: 10.1007/s10067-019-04722-y. Epub 2019 Aug 12.
- Akdis AC, Kilicurgay K, Helvacı S, et al. Immunological evaluation of erythema nodosum in tularaemia. *Br J Dermatol*. 1993 Sep; 129(3):275-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11846.x.
- 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.)].
- Сахарова КВ, Черкасова МВ, Эрдес ШФ. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(6):72-5. [Sakharova KV, Cherkasova MV, Erdes ShF. Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(6):72-5. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-6-72-75.
- Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 17;18(1):108. doi: 10.1186/s13075-016-1009-y.
- Sun L, Ye RD. Serum Amyloid A1: Structure, Function and Gene Polymorphism. *Gene*. 2016 May 25;583(1):48-57. doi: 10.1016/j.gene.2016.02.044. Epub 2016 Mar 3.
- Крылов МЮ, Егорова ОН, Белов БС. Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):553-6. [Krylov MYu, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in the Russian population (pilot study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):553-6. (In Russ.)].
- De Simone C, Caldarola G, Scaldaferrì F, et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol*. 2016 May; 55(5):e289-94. doi: 10.1111/ijd.13212. Epub 2016 Feb 24.
- Frucht DM, Aringer M, Galon J, et al. Stat4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. *J Immunol*. 2000 May 1;164(9):4659-64. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4659.
- Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.05.2022/27.06.2022/2.07.2022

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 topic "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.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Егорова О.Н. <http://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

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

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

Ревматологическая онлайн-школа как альтернатива традиционным образовательным технологиям для пациентов

Теплякова О.В.^{1,2}, Полетаева Н.Б.¹, Сарапулова А.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

²Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29, корп. 5

Во время пандемии COVID-19 многие пациенты с ревматическими заболеваниями остались без специализированной помощи и информационной поддержки, вместе с тем современный уровень цифровизации позволяет перенести обучение и образование больных и их родственников в онлайн-формат.

Цель исследования — проанализировать опыт проведения ревматологической школы в онлайн-формате как метода повышения медицинской грамотности населения.

Пациенты и методы. Выполнено одномоментное исследование путем добровольного анонимного анкетирования 157 пациентов, с сентября 2020 г. по ноябрь 2021 г. принявших участие в онлайн-школе по ревматологии, действующей на базе Центра клинической ревматологии МО «Новая Больница» (Екатеринбург). Все пациенты заполняли онлайн-опросник, включавший 15 вопросов, касающихся возраста, места жительства, мотивации слушателей, источников информации о школе, оценки формы и содержания лекций, качества и новизны представленных сведений, степени доверия к врачу.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов анкетирования продемонстрировал заинтересованность пациентов в получении качественной медицинской информации по проблемам ревматологии, положительную оценку формата и содержания онлайн-школы, ее позитивную роль в разъяснении сути заболевания и сопутствующих проблем.

Заключение. Онлайн-школы для пациентов представляются актуальным и перспективным направлением медицинской профилактики.

Ключевые слова: онлайн-школа; COVID-19; дистанционные технологии; ревматические заболевания.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Полетаева НБ, Сарапулова АВ. Ревматологическая онлайн-школа как альтернатива традиционным образовательным технологиям для пациентов. Современная ревматология. 2022;16(4):27–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-27-31

Online rheumatology school as an alternative to traditional educational technologies for patients

Teplyakova O.V.^{1,2}, Poletaeva N.B.¹, Sarapulova A.V.^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²Medical Association "New Hospital", Yekaterinburg

¹3, Repina street, Yekaterinburg 620028, Russia; ²29, Zavodskaya street, building 5, Yekaterinburg 620109, Russia

During the COVID-19 pandemic, many patients with rheumatic diseases were left without specialized care and information support, however, the current level of digitalization makes it possible to transfer the training and education of patients and their relatives to an online format.

Objective: to analyze the experience of holding a rheumatological school in an online format as a method of improving the medical literacy of the population.

Patients and methods. A cross-sectional study was performed by voluntary anonymous questioning of 157 patients who, from September 2020 to November 2021, took part in the online school on rheumatology held at the Clinical Rheumatology Center "New Hospital" (Yekaterinburg). All patients filled out an online questionnaire that included 15 questions related to age, place of residence, motivation of students, sources of information about the school, assessment of the form and content of lectures, quality and novelty of the information provided, and degree of doctor's credibility.

Results and discussion. Analysis of the results of the survey demonstrated the interest of patients in obtaining high-quality medical information on rheumatology problems, a positive assessment of the format and content of the online school, its positive role in clarifying the essence of the disease and related problems.

Conclusion. Online schools for patients seem to be a relevant and promising area of medical prevention.

Keyword: online school; COVID-19; remote technologies; rheumatic diseases.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Poletaeva NB, Sarapulova AV. Online rheumatology school as an alternative to traditional educational technologies for patients. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):27–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-27-31

В эпоху цифровых технологий пациент-ориентированные мероприятия в онлайн-формате широко используются в мировой медицинской практике и, по данным большинства исследований, демонстрируют убедительную эффективность в отношении мониторинга и профилактики различных заболеваний [1–7].

В России развитие дистанционных образовательных технологий, в том числе медицинских, ускорила пандемия COVID-19. Большая часть населения в период пандемии столкнулась с трудностями в получении качественной медицинской, особенно узкоспециализированной, и информационно-медицинской помощи. Запрет на проведение массовых мероприятий, связанный с COVID-19, полностью прекратил просветительскую деятельность школ для пациентов, в том числе с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Сегодня не менее чем 77% населения Российской Федерации имеют доступ к сети интернет [8], в этих условиях применение онлайн-технологий для проведения специализированных школ для пациентов, на наш взгляд, представляется перспективным направлением медицинской профилактики. В 2020 г. Центром клинической ревматологии на базе МО «Новая больница» (Екатеринбург) была инициирована организация онлайн-школы для пациентов с РЗ и их родственников. В течение года на одной из интернет-платформ были проведены дистанционные консультации по вопросам диагностики, лечения, профилактики РЗ, а также сопутствующих состояний.

Цель исследования — проанализировать опыт использования ревматологической школы в онлайн-формате как метода повышения медицинской грамотности населения.

Пациенты и методы. Проведено одномоментное исследование путем добровольного анонимного анкетирования 157 пациентов, с сентября 2020 г. по ноябрь 2021 г. принявших участие в онлайн-школе по ревматологии, действующей на базе Центра клинической ревматологии МО «Новая Больница» (Екатеринбург). Все пациенты заполняли онлайн-опросник, включавший 15 вопросов, касавшихся возраста, места жительства, мотивации слушателей, источников информации о школе, оценки формы и содержания лекций, качества и новизны представленных сведений, степени доверия к врачу. Пациенты должны были выбрать один/несколько из представленных вариантов ответов, а в части вопросов предполагалась дифференцированная оценка по 10-балльной шкале, где 0 баллов — минимальная, а 10 — максимальная положительная оценка.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом подсчета общего числа наблюдений и доли от общего числа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург (протокол № 184-А от 01.10.2020), все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Анализ возрастного состава участников онлайн-школы показал, что число пациентов в возрасте до 30 лет составило 19 (12%), 31–40 лет — 52 (33%), 41–50 лет — 22 (14%), 51–60 лет — 33 (21%), старше 60 лет — 31 (20%). Эти данные свидетельствуют о заинтересованности пациентов разных возрастных групп в повышении уровня медицинской грамотности по проблемам ревматологии.

Большинство слушателей онлайн-школы проживали в Екатеринбурге (51,6%, n=81) и Свердловской области (19,7%, n=31), а около трети — в других регионах Российской Федерации (21,1%, n=32) и за рубежом (7,6%, n=13). На вопрос, что побудило их участвовать в онлайн-школе, 90 (57,3%) опрошенных ответили, что причиной стало наличие у них РЗ; у 60 (38,2%) таким мотивом было самообразование и профилактика проблем в будущем, у 7 (4,5%) — наличие заболевания у родственников. Большинство участников получили информацию об онлайн-школе от сотрудников (47,8%) или на сайте (26,1%) лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), на базе которого проводилось мероприятие, 26,1% — из других источников.

На следующем этапе анкетирования участников просили оценить по 10-балльной шкале, насколько полезной была полученная информация и насколько интересно был представлен материал, вызывает ли доверие врач, проводивший школу, обратится ли слушатель к нему за консультацией в будущем и готов ли он посоветовать данную школу родным и близким. Абсолютное большинство участников дали каждому из указанных параметров максимальную оценку (табл. 1).

На вопрос, изменилось ли что-то в понимании заболевания после посещения онлайн школы, большинство пациентов ответили, что осознали необходимость коррекции образа жизни как одного из важных компонентов лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Также были отмечены другие положительные стороны в понимании причин РЗ, тактики лечения, показаний для обращения за медицинской помощью (табл. 2).

Также большинство участников отметили преимущества онлайн-школы, проведенной на базе МО «Новая больница», в сравнении с очными школами для пациентов, которые они посещали ранее, телепередачами о здоровье (табл. 3). Около 88,6% опрошенных отметили безусловное желание посещать подобные занятия в дальнейшем.

Таблица 1. Оценка качества онлайн-школы и степени доверия к врачу, n (%)
Table 1. Evaluation of the quality of the online school and the degree of doctor's credibility, n (%)

Баллы (от 0 до 10)	Насколько полезно было занятие?	Насколько интересно врач провел занятие?	Порекомендуете ли Вы участие в школе своим родным и близким?	Вызывает ли у Вас доверие врач, проводивший школу?	Обратитесь ли Вы в будущем к врачу, проводившему школу?
10	112 (71,3)	133 (84,7)	136 (86,6)	147 (93,6)	139 (88,5)
9	19 (12,1)	17 (10,8)	10 (6,4)	7 (4,5)	14 (8,9)
8	8 (5,1)	6 (3,8)	9 (5,7)	2 (1,3)	3 (2)
≤7	18 (11,5)	1 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Изменения в понимании своего заболевания у пациентов после участия в онлайн-школе (допускался множественный выбор), n (%)

Table 2. Changes in the understanding of their disease in patients after participating in an online school (multiple choice was allowed), n (%)

Что изменилось в понимании РЗ после посещения школы	Всего пациентов (n=157)
Разобрались в причинах симптомов	23 (14,6)
Поняли необходимость коррекции лечения	33 (21)
Поняли необходимость коррекции образа жизни	70 (44,6)
Поняли необходимость очного приема у врача	33 (21)
Поняли, что очный прием уже не нужен	9 (5,7)
Определились с выбором дальнейшей тактики лечения для болеющих родственников	43 (27,4)

Таблица 3. Сравнение ревматологической онлайн-школы с другими образовательными мероприятиями, включая очные школы для пациентов, телепередачи о здоровье (допускался множественный выбор), n (%)

Table 3. Comparison of online rheumatology school with other educational activities, including face-to-face patient schools, health telecasts (multiple choice allowed), n (%)

Оценка	Содержание, глубина раскрытия темы	Доступность подачи материала
Значительно лучше	100 (63,7)	108 (68,8)
Несколько лучше	26 (16,6)	25 (15,9)
В целом такая же	27 (17,2)	24 (15,3)
Несколько хуже	0	0
Значительно хуже	4 (2,5)	0

В дальнейшем записи ревматологических школ размещались в YouTube и были общедоступны, поэтому представляла интерес оценка популярности тех или иных тем, исходя из количества просмотров (табл. 4). Было установлено, что выбор темы школы пациентами осуществляется преимущественно по нозологическому принципу, при этом распределение просмотров в целом соответствует относительной частоте тех или иных заболеваний в популяции. Однако, несмотря на широкую распространенность остеопороза и остеоартрита, школы с данной тематикой имели низкую популярность. Мы объясняем это тем, что в сети интернет имеется обширная информация об этих заболеваниях.

Малое число просмотров было зарегистрировано по таким темам, как «Косметология и вакцинация при РЗ» (697), «Ревматоидная кисть – правила жизни для пациентов» (608), «Проблемы в суставах при занятиях физкультурой и спортом» (523), «Боль в спине» (444), «Беременность и грудное вскармливание при РЗ» (355), «Спортивное питание – добро или зло?» (164).

Обсуждение. История медицины знает множество моделей взаимоотношений врача и пациента, однако в последние годы преобладает партнерская модель, в которой цели и деятельность врача и пациента должны совпадать и быть осознанными. Также известно, что не менее 70% пациентов уверены в том, что их приверженность лечению была бы выше в случае лучшего информирования о заболевании и действии прописанных лекарств [9]. Следует признать, что

на приеме врач ограничен в возможностях предоставления информации. Это связано как с недостатком времени, отведенного на консультацию пациента, так и с тем, что при неоднократном повторении одной и той же информации о наиболее распространенных заболеваниях может происходить профессиональное выгорание специалиста. Общеизвестным выходом из данной ситуации является создание школ для пациентов.

Первоначально школы на базе поликлиник были очными, и многие из них потерпели неудачу из-за неудобного графика работы поликлиники и врача-организатора, в результате число слушателей существенно снижалось [10]. В последующем в ряде работ была продемонстрирована возможность увеличения аудитории более чем на 40% при проведении таких школ в онлайн-формате [11].

Предпринятая нами попытка организации онлайн-школ для пациентов оказалась успешной. Анализ возрастного состава слушателей продемонстрировал высокую заинтересованность населения всех категорий в повышении уровня медицинских знаний по проблемам ревматологии. Широкая география участников исследования также свидетельствует о востребованности качественной медицин-

цинской информации по проблемам ревматологии. Наряду с большой распространенностью РЗ в нашей стране существуют определенные проблемы с доступностью для пациентов с РЗ медицинской, медико-социальной, медико-педагогической, психологической помощи и их информационной поддержкой, отмечается дефицит специализированных врачебных кадров [12].

В литературе практически нет информации о принципах организации школ для больных. Как показывает наш опыт, именно командный принцип, т. е. участие специалистов разного профиля, объединенных общей задачей, имеет ведущее значение для успеха мероприятия. Необходимость проведения онлайн-школы первоначально была осознана профильными специалистами, в основном для упрощения повседневной работы. Однако в дальнейшем в этом оказалось заинтересовано и руководство ЛПУ, поскольку образовательные мероприятия способствовали совершенствованию деятельности врачей, привлечению внимания к медицинской организации в целом, улучшению отчетности. Именно руководство ЛПУ взяло на себя большую часть организационных вопросов, в том числе касающихся аренды интернет-площадок. Также в реализации проекта участвовала техническая служба, обеспечившая бесперебойное подключение, вещание и последующее размещение лекций в интернете. Особую роль сыграла пресс-служба ЛПУ, основной задачей которой было информирование потенциальных слушателей школ, в том числе через сайт клиники.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Своей популярностью онлайн-школы обязаны в первую очередь заинтересованности профильных специалистов ЛПУ, высокой квалификации лекторов (практикующие ревматологи, имеющие ученую степень и педагогический опыт), адаптации материалов к потребностям слушателей (обсуждение с пациентами не только медицинских, но и сопутствующих тем — планирование беременности, наследственная передача заболевания, косметические процедуры при РЗ и др.), возможности получить ответ в режиме реального времени (онлайн-чат). Современные онлайн-платформы со встроенными измерительными инструментами позволяют быстро установить контакт со слушателями и вносить коррективы в тематику и план занятий. В дальнейшем это нашло отражение в повышении доверия к нашим специалистам и позволило прогнозировать улучшение комплаентности слушателей школы. Большая часть участников отметила, что в процессе обучения в онлайн-школе у них изменилось представление о РЗ, они стали лучше понимать необходимость взаимодействия с врачом и участия в лечебном процессе, что в будущем может послужить основой для эффективной терапии и снижения числа необоснованных обращений за медицинской помощью.

Заключение. Таким образом, результаты нашей работы позволяют выделить ключевые принципы организации онлайн-образования пациентов: заинтересованность руководства и специалистов ЛПУ; использование адекватных технических возможностей; командный подход; адаптация лекционного материала для пациентов; привлечение к чте-

Таблица 4. Основные темы школ для пациентов и их популярность
Table 4. Main themes of schools for patients and their popularity

Тема	Число просмотров в интернете (на 31.12.2021)
Боль в коленном суставе*	29 429
Ревматоидный полиартрит	17 941
Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит)	7 312
Фибромиалгия и психосоматика в ревматологии	7 212
Подагра	3 957
Псориатический артрит	3 316
Питание при РЗ. Похудение — это возможно	2 511
Реактивный артрит, включая артрит после перенесенных инфекций половых путей	2 147
Системная красная волчанка	1 170
Боль в плече	1 165
Остеоартрит	1 038
Остеопороз	817

*Данная школа была заявлена первой, в связи с чем была проведена масштабная медиа-реклама. Вероятно, большое число подключений наблюдалось именно по этой причине.

нию лекций профильных специалистов; информирование потенциальных слушателей о проведении школ; измерение эффективности занятий и своевременное внесение коррективов; развитие и совершенствование образовательных технологий; активное сотрудничество и обмен опытом в области организации школ. Именно эти принципы, на наш взгляд, обеспечили позитивные результаты проведения ревматологической онлайн-школы на базе МО «Новая больница» и могут быть широко внедрены в практическое здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Khaled T, Cole ED, Chan RVP. Telemedicine, Telementoring, and Technology: Improving Patient Outcomes and Access to Care in Low and Middle-Income Countries. *Ophthalmology*. 2021 Jan;128(1):138-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.014
2. Baker J, Stanley A. Telemedicine Technology: a Review of Services, Equipment, and Other Aspects. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Sep 26;18(11):60. doi: 10.1007/s11882-018-0814-6
3. Bokolo AJ. Exploring the adoption of telemedicine and virtual software for care of outpatients during and after COVID-19 pandemic. *Ir J Med Sci*. 2021 Feb;190(1):1-10. doi: 10.1007/s11845-020-02299-z
4. Bordes JKA, Gonzalez E, Lopez-Olivo MA, et al. Assessing information needs and use of online resources for disease self-management in patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul;37(7):1791-1797. doi: 10.1007/s10067-018-4047-9
5. Zimba O, Radchenko O, Strilchuk L. Social media for research, education and practice in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2020 Feb;40(2):183-90. doi: 10.1007/s00296-019-04493-4
6. Астанин ПА, Наркевич АН. Цифровые технологии в оценке течения заболеваний с выраженным болевым синдромом на примере анкилозирующего спондилита. *Российский журнал боли*. 2021;19(2):38-41. [Astanan PA, Narkevich AN. Digital technology for estimation of course of diseases with acute pain syndrome on the example of ankylosing spondylitis. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2021;19(2):38-41. (In Russ.)].
7. Каменская ОВ, Логинова ИЮ, Клинова АС и др. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):154-60. [Kamenskaya OV, Loginova IYu, Klinkova AS, et al. Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(6):154-60. (In Russ.)].
8. Магала ТИ, редактор. Информационное общество в Российской Федерации 2020. Статистический сборник. Москва: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; 2020. С. 21. [Magala TI, editor. *Informatsionnoe obshchestvo v Rossiiskoi Federatsii 2020. Statisticheskii sbornik* [Information Society in the Russian Federation 2020. Statistical Collection]. Moscow: Natsional'nyi issledovatel'skii universitet «Vysshaya shkola ekonomiki»; 2020. P. 21].
9. Ukens C. What would make non-compliant patients more compliant? *Drug Topics*. 1999; 19:46.

10. Савиных ЕА, Снхчян АС. Образовательные школы для пациентов: взгляд со стороны врачебного сообщества. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;55:157-9.

[Savinykh EA, Snkhchyan AS. Educational schools for patients: viewpoint of medical community. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2017;55:157-9. (In Russ.)].

11. Giuliani M, Papadakis T, Papadakis J. Propelling a New Era of Patient Education into Practice-Cancer Care Post-COVID-19. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Oct 1; 108(2):404-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.036.

12. Бегун ДН. Проблемы организации медицинской помощи больным ревматическими болезнями в России. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и об-*

разования. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21855>

[Begun DN. Problems of the organization of the medical care by the patient with rheumatic diseases in Russia. Review of literature. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21855> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2022/27.03.2022/2.04.2022

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.

Теплякова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>

Полетаева Н.Б. <https://orcid.org/0000-0001-7674-2893>

Сапулова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3616-2365>

Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Салугина С.О., Федоров Е.С., Арсеньева С.В.,
Шаповаленко А.Н., Пачкория Т.Н., Маткава В.Г.

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

Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии (ЮИВМ) — редкие заболевания, при которых прогноз во многом определяется своевременной диагностикой, сроками назначения и эффективностью терапии.

Цель исследования — охарактеризовать клинические фенотипы, результаты параклинических методов обследования, спектр аутоантител, а также терапевтические возможности у пациентов с ЮИВМ.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включено 37 пациентов с ЮИВМ, госпитализированных в детское отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2016 по 2020 г. Всем больным проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с диагнозом и тяжестью состояния.

Результаты и обсуждение. У 23 из 37 пациентов с ЮИВМ имелся ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), у 1 — полимиозит и у 13 — overlap-миозит (ОМ). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,7. Медиана возраста дебюта ЮДМ составляла 6,9 года, ОМ — 11,3 года. У всех пациентов отмечалось поражение скелетной мускулатуры, дисфагия выявлена в 52,2% случаях ЮДМ и в 15,4% случаев ОМ. Повышение уровня креатинфосфокиназы на момент установления диагноза наблюдалось у 72,9% пациентов, лактат-дегидрогеназы — у 81,1%, аланинаминотрансферазы — у 67,6%, аспартатаминотрансферазы — у 75,7%. Гелиотропная сыпь и/или симптом Готтмана отмечались у 100% пациентов с ЮДМ и у 30,8% с ОМ. Поражение легких выявлено у 27% детей. Миопатический тип нарушений при капилляроскопии имелся у 95,2% пациентов с ЮДМ и 53,8% с ОМ. У 10,8% пациентов с ЮИВМ были обнаружены миозит-специфические аутоантитела.

Все пациенты получали глюкокортикоиды, 81,0% — метотрексат, 18,9% — гидроксихлорохин, 8,1% — циклофосфамид, 8,1% — циклоsporин, 2,7% — микофенолата мофетил, 2,7% — азатиоприн, 67,6% — внутривенный иммуноглобулин. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) были назначены 26% пациентов с ЮДМ и всем больным с ОМ (всего в 51,3% случаев при ЮИВМ). Медиана продолжительности заболевания до инициации терапии ГИБП составляла 2,25 года. 58,8% пациентов проводилась терапия ритуксимабом (РТМ), 41,2% — абатацептом (АБЦ). У 1 пациента с ОМ, представленным сочетанием системной красной волчанки и ЮДМ, последовательно применялись три ГИБП: АБЦ, этанерцепт и РТМ. Все пациенты достигли неактивного статуса болезни.

Заключение. ЮДМ — наиболее частый фенотип ЮИВМ, для которого характерны более ранний возраст дебюта, появление кожного синдрома, предшествующее развитию миопатии, типичные капилляроскопические изменения. Сделан вывод о высокой эффективности и приемлемом профиле безопасности терапии ГИБП у детей с ЮИВМ при условии тщательного мониторинга ее переносимости. ГИБП могут назначаться уже на ранних сроках заболевания при наличии прогностически неблагоприятных факторов.

Ключевые слова: детский возраст; ювенильные идиопатические воспалительные миопатии; ювенильный дерматомиозит; overlap-миозит.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Салугина СО и др. Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(4):32–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Salugina S.O., Fedorov E.S., Arsenyeva S.V.,
Shapovalenko A.N., Pachkoria T.N., Matkava V.G.

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

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM) are rare diseases in which the prognosis is largely determined by timely diagnosis, timing of prescription and effectiveness of therapy.

Objective: to characterize the clinical phenotypes, the results of paraclinical examination methods, the spectrum of autoantibodies, as well as therapeutic options in patients with JIIM.

Patients and methods. The retrospective study included 37 patients with JIIM hospitalized in the pediatric department of the V.A. Nasonova Re-

search Institute of Rheumatology from 2016 to 2020. All patients underwent a standard clinical and laboratory-instrumental examination in accordance with the diagnosis and severity of the condition.

Results and discussion. Twenty-three of the 37 JIIM patients had juvenile dermatomyositis (JDM), 1 had polymyositis, and 13 had overlap-myositis (OM). The ratio of boys and girls was 1:1.7. The median age of onset for JDM was 6.9 years, and OM was 11.3 years. All patients had skeletal muscles involvement, dysphagia was detected in 52.2% of cases of JDM and in 15.4% of cases of OM. An increase in the level of creatine phosphokinase at the time of diagnosis was observed in 72.9% of patients, of lactate dehydrogenase – in 81.1%, of alanine aminotransferase – in 67.6%, of aspartate aminotransferase – in 75.7%. Heliotrope rash and/or Gottron's syndrome were observed in 100% of patients with JDM and in 30.8% with OM. Lung involvement was found in 27% of children. The myopathic capillaroscopic changes were present in 95.2% of patients with JDM and 53.8% with OM. Myositis-specific autoantibodies were found in 10.8% of patients with JIIM.

All patients received glucocorticoids, 81.0% methotrexate, 18.9% hydroxychloroquine, 8.1% cyclophosphamide, 8.1% cyclosporine, 2.7% mycophenolate mofetil, 2.7% azathioprine, 67.6% – intravenous immunoglobulin. Biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) were prescribed to 26% of patients with JDM and to all patients with OM (only in 51.3% of cases with JIIM). The median duration of illness before initiation of bDMARDs therapy was 2.25 years. 58.8% of patients were treated with rituximab (RTM), 41.2% with abatacept (ABA). In 1 patient with OM, represented by a combination of systemic lupus erythematosus and JDM, three bDMARDs were used sequentially: ABA, etanercept and RTM. All patients achieved inactive disease status.

Conclusion. JDM is the most common phenotype of JIIM, which is characterized by an earlier age of onset, skin involvement that precedes the development of myopathy, and typical capillaroscopic changes. The conclusion was made about the high efficacy and acceptable safety profile of bDMARDs therapy in children with JIIM, with careful monitoring of its tolerability. bDMARDs can be prescribed even in the early stages of the disease in the presence of unfavorable prognostic factors.

Keywords: children's age; juvenile idiopathic inflammatory myopathies; juvenile dermatomyositis; overlap-myositis.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Salugina SO, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):32–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – гетерогенная группа воспалительных заболеваний неизвестной этиологии с наиболее частым ведущим проявлением в виде проксимальной мышечной слабости за счет поражения поперечно-полосатой мускулатуры [1]. С момента возникновения заболевания и до совершеннолетия используется термин «ювенильные идиопатические воспалительные миопатии» (ЮИВМ).

По данным литературы, заболеваемость ЮИВМ в возрасте от 2 до 18 лет варьируется от 1,9 до 4 случаев на 1 млн в год, распространенность составляет около 2,5 на 100 тыс. детского населения в возрасте от 2 до 16 лет [2, 3]. Хотя ЮИВМ относятся к очень редким заболеваниям у детей, именно на эту группу заболеваний приходится значительная часть пациентов, получающих стационарное лечение в детских ревматологических клиниках в связи с торпидным течением, высокой частотой обострений, развитием необратимых органических нарушений и ранней инвалидизацией с существенным ухудшением качества жизни [1, 4]. Долгое время для верификации диагноза использовались критерии A. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [5]. С 2006 г. наряду с этими критериями в клиническую практику вошли международные диагностические критерии PReS (Paediatric Rheumatology European Society) [6]. В 2017 г. были опубликованы новые классификационные критерии ИВМ, предложенные EULAR/ACR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology), предусматривающие оценку соответствующих признаков в баллах и рекомендованные также для использования при ЮИВМ [7].

Наиболее распространенная форма ЮИВМ – ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), среди клинических субтипов выделяют также ювенильный полимиозит (ЮПМ), юве-

нильный миозит в рамках перекрестного синдрома с другими системными заболеваниями соединительной ткани, или overlap-миозит (ОМ), а также амиопатический дерматомиозит [1, 8]. На сегодняшний день большинство исследований посвящено ЮДМ, тогда как другие варианты ЮИВМ менее изучены и их соотношение с клиническими фенотипами у взрослых не уточнено. В последнее десятилетие с расширением возможностей терапии смертность при ЮИВМ снизилась до 2–4%, что позволило переключить внимание исследователей на варианты с персистирующей активностью заболевания, вопросы кумулятивного повреждения органов и качества жизни, связанного со здоровьем [4]. Кроме того, возникла необходимость поиска прогностических факторов, позволяющих на раннем этапе идентифицировать пациентов с потенциально неблагоприятным течением болезни, которые требуют раннего назначения более агрессивной схемы терапии, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Все это делает актуальным изучение различных субтипов ЮИВМ в клинической практике и подходов к терапии в зависимости от спектра проявлений и варианта течения заболевания.

Цель исследования – охарактеризовать клинические фенотипы, результаты параклинических методов обследования, спектр аутоантител, терапевтические возможности у пациентов с ЮИВМ.

Пациенты и методы. В ретроспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное сплошное исследование включали всех пациентов, с 2016 по 2020 г. госпитализированных в детское ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и соответствовавших международным диагностическим критериям ЮДМ 2006 г. [6]

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ЮДМ и ОМ
Table 1. Comparative characteristics of patients with JDM and OM

Показатель	ЮДМ (n=23)	ОМ (n=13)	p
Возраст дебюта, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [3,25; 8,4]	11,3 [4,0; 14,0]	0,042
Продолжительность заболевания до появления миопатии, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,25; 6,0]	9,0 [6,0; 14,0]	0,031
Проксимальная мышечная слабость, n (%)	23 (100)	13 (100)	
Дисфагия, n (%)	12 (52,2)	2 (15,4)	0,039
Дисфония, n (%)	5 (21,7)	0	0,136
Гелиотропная сыпь и/или симптом Готтрона, n (%)	23 (100)	4 (30,8%)	0,000007

или критериям IBM EULAR/ACR 2017 г. [7] либо, при верификации ОМ, имевших достоверный миозит и критерии другого ревматического заболевания.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с диагнозом и тяжестью состояния.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный размер выборки исследования не рассчитывался. Количественные переменные описывались с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение качественных показателей выполнялось с применением критерия χ^2 (точный критерий Фишера), сравнение количественных переменных — с помощью критерия Манна—Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Родители пациентов подписывали информированное согласие на анонимное использование персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Результаты. В исследование включено 37 пациентов с ЮИВМ: 23 — с ЮДМ (62,2%), 1 — с ЮПМ (2,7%) и 13 — с ОМ (35,1%). Среди пациентов преобладали девочки (62,2%). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,7 без статистической разницы между ЮДМ и ОМ ($p > 0,05$). Медиана продолжительности заболевания на момент верификации ЮДМ составила 4,5 [1,0; 8,0] мес, максимальный срок — 11 мес. Диагноз ЮПМ установлен у мальчика 7 лет с SRP-позитивной некротизирующей миопатией, срок от момента манифестации до верификации диагноза — 5 мес. В группе пациентов с ОМ все случаи развития миопатического синдрома зафиксированы уже на стадии имевшегося основного диагноза и ассоциировались либо с высокой активностью заболевания на фоне недостаточной эффективности стартовой терапии (53,8% пациентов), либо с обострением основного заболевания в более поздние сроки после дебюта (46,3%). Максимальная продолжительность (44 мес) от момента дебюта заболевания до формирования картины ОМ отмечена у девочки с системной красной волчанкой (СКВ), заболевшей в возрасте 6 лет. Клинические и демографические характеристики пациентов с ЮДМ и ОМ представлены в табл. 1.

У всех пациентов с ЮДМ заболевание дебютировало с обще конституциональных нарушений (повышение температуры тела, общее недомогание, утомляемость) и кожного

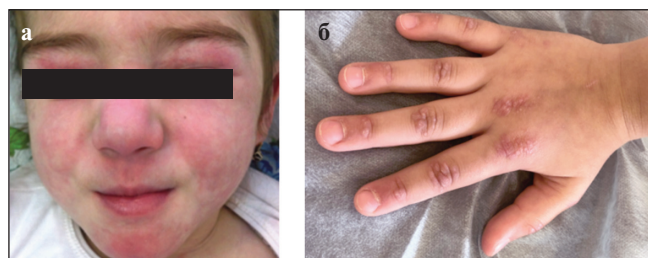


Рис. 1. Кожные изменения при ЮДМ: а — гелиотропная сыпь у пациентки В., 4 лет; б — папулы Готтрона у пациента К., 6 лет¹

Fig. 1. Skin changes in JDM: a — heliotrope rash in patient V., 4 years old; b — Gottron papules in patient K., 6 years old

синдрома различной степени выраженности, но в целом типичного для данного заболевания (рис. 1, а, б). У пациента с ЮПМ наблюдалось постепенное прогрессирование миопатического синдрома с полной обездвиженностью через 3 мес после дебюта.

Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ЮДМ и ОМ на момент верификации миопатического синдрома представлена в табл. 2. У 5 (21,7%) пациентов с ЮДМ в этот период отсутствовало повышение уровня ферментов мышечного повреждения. У 4 из них задержка диагноза составила от 6 до 8 мес, и ко времени манифестации заболевания имелись яркие проявления кожного синдрома с присоединением миопатии через 3—6 мес. У 2 (15,4%) пациентов с ОМ на момент верификации миопатии не было гиперферментемии, миопатический синдром развился через 4 и 8 мес после начала основного заболевания. В целом в исследуемой группе повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) на момент установления диагноза отмечено у 72,9% пациентов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — у 81,1%, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — у 67,6%, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — у 75,7%. У пациента с ЮПМ на момент верификации миопатического синдрома зафиксировано увеличение концентрации КФК > 4267 Ед/мл, АЛТ — до 227 Ед/мл, ЛДГ > 1995 Ед/мл, содержание АСТ составляло 33 Ед/мл.

У всех пациентов имелось поражение скелетной мускулатуры. Дисфагия зафиксирована у 52,2% пациентов с ЮДМ и у 15,4% с ОМ. Уровень ферментов мышечного повреждения существенно варьировался как при ЮДМ, так и при ОМ, максимальное содержание КФК (19 188 Ед/л) выявлено у

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов на момент верификации ЮИВМ
Table 2. Laboratory and instrumental characteristics of patients at the time of JIIM verification

Показатель	ЮДМ (n=23)	ОМ (n=13)	p*
КФК, Ед/мл, Ме [25-й;75-й перцентили]	235,5 [156; 1345]	170 [121; 230]	0,540
АЛТ, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51 [35; 94]	80 [54; 160]	0,740
АСТ, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	72 [50; 120]	99 [78; 125]	0,646
ЛДГ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	538 [425; 840]	398 [328; 568]	0,597
Признаки первично-мышечного поражения по данным ЭНМГ, n (%)	16 (69,6)	4 (30,8)	0,038
Изменения по данным МСКТ органов грудной клетки, n (%)	5 (21,5)	5 (38,5)	0,440
Рестриктивные вентиляционные нарушения, n (%)	8 (34,8)	5 (38,5)	0,998
Миопатический тип нарушений при капилляроскопии ногтевого ложа, n	20/21**	7/13**	—
Наличие миозита по данным МРТ, n	10/10**	2/2**	—
Кальциноз, n (%)	7 (30,4)	1 (7,7)	0,212
АНА+, n (%)	13 (56,5)	12 (92,3)	0,031

Примечание. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; АНА — антиядерные антитела; * — показатель не рассчитывался, если отсутствовали данные для всех пациентов в группе; ** — в знаменателе указано число пациентов, которым выполнялось данное исследование, в числителе — число пациентов, у которых обнаружены нарушения.

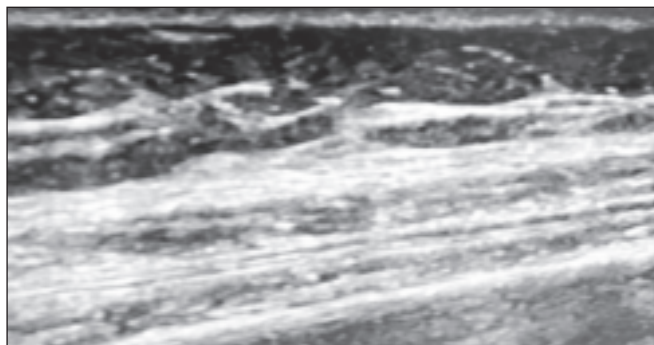


Рис. 2. УЗИ четырехглавой мышцы бедра пациентки М, 9 лет. Признаки миозита: смазанность архитектоники мышечной ткани и уплотнение межфасциальных перегородок
Fig. 2. Ultrasound of the quadriceps femoris muscle of patient M, 9 years old. Signs of myositis: blurring of the architectonics of muscle tissue and induration of interfascial septa

девочки с ЮДМ, заболевшей в возрасте 7 лет. Для объективизации мышечного поражения у всех пациентов с ЮДМ, 1 пациента с ЮПМ и у 46% пациентов с ОМ использовались инструментальные методы, включая УЗИ (рис. 2), магнитно-резонансную томографию (МРТ; рис. 3, а, б) и игольчатую электронейромиографию (ЭНМГ). У 34 пациентов выполнена капилляроскопия ногтевого ложа. Миопатический тип нарушений обнаружен у 95,2% обследованных с ЮДМ и у 53,8% с ОМ (рис. 4).

У 27% пациентов в исследуемой группе установлено интерстициальное поражение легких (ИПЛ) по данным МСКТ органов грудной клетки (рис. 5). Между группами ЮДМ и ОМ не было существенных различий в выраженности ИПЛ.

У 10,8% больных ЮИВМ были обнаружены миозит-специфические аутоантитела (МСА): у 1 пациентки с ОМ —

антитела к Jo-1 (что соответствует критериям антисинтетазного синдрома), у 1 пациентки с ОМ — антитела к PM-Scl, еще у 1 пациентки с СКВ — антитела к Rib-P и у 1 ребенка с ЮПМ — антитела к SRP.

Все больные получали глюкокортикоиды (ГК) и синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в том числе 81,0% — метотрексат (МТ), 18,9% — гидроксихлорохин, 8,1% — циклофосфамид, 8,1% — циклоспорин, 2,7% — микофенолата мофетил, 2,7% — азатиоприн, 67,6% — внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) были назначены при недостаточной эффективности комбинации ГК и иммуносупрессантов 26% пациентов с ЮДМ и всем больным ОМ (суммарно 51,3% пациентов с ЮИВМ). Медиана возраста начала терапии ГИБП составляла 12,3 [9,5; 15,0] года, продолжительность заболевания до инициации терапии ГИБП — 2,25 [0,8; 3,6] года. У 58,8% пациентов применяли ритуксимаб (РТМ) у 41,2% — абатацепт (АБЦ). Один пациент с ОМ (СКВ + ЮДМ) последовательно получал три ГИБП: АБЦ с развитием вторичной неэффективности, этанерцепт (ЭТЦ) с развитием обострения за счет поражения кожи и слизистых оболочек, а также РТМ, который позволял контролировать активность заболевания при проведении повторных курсов лечения с интервалом в 6 мес. Во всех случаях достигнут неактивный статус болезни при хорошей переносимости терапии.

Обсуждение. У большинства наших пациентов диагностирован ЮДМ, что соответствует данным литературы о преобладании этого клинического субтипа ЮИВМ [1, 8, 9]. Кроме того, более трети больных имели ОМ в рамках различных перекрестных синдромов, тогда как L.G. Rider и K. Nistala [8] указывают, что ЮДМ в структуре ЮИВМ занимает около 80%, ЮПМ — 4–8%, а ОМ — 6–11%. В нашей группе не было пациентов с амиопатическим ЮДМ, однако следует отметить, что в 4 случаях ЮДМ задержка верификации ди-

агноза составила от 6 до 8 мес, при этом на момент манифестации заболевания имелись типичные кожные проявления с отсроченным присоединением миопатии через 3–6 мес. При раннем подозрении на ЮДМ у них можно было в качестве рабочего диагноза обсуждать амиопатический ЮДМ, что согласуется с результатами работы P. Gerami и соавт. [10]: у 26% детей с амиопатическим субтипом развился классический ЮДМ с появлением характерных кожных изменений в среднем за 6 мес до манифестации мышечного поражения. Сроки верификации диагноза ЮДМ у наших пациентов были такими же, как в исследованиях других авторов [2, 3]. В группе пациентов с ОМ не зафиксировано случаев дебюта основного заболевания с миопатического синдрома, в том числе при СКВ, хотя, по данным N. Bitencourt и соавт. [11], 68% всех случаев миозита при ювенильном начале СКВ выявлено именно в дебюте заболевания. В группу пациентов с ОМ вошла единственная пациентка с антисинтетазным синдромом, который крайне редко встречается в детском возрасте [2, 8]. Только у 1 нашего больного установлен диагноз ЮПМ. Следует указать, что в этом случае имела место SRP-позитивная некротизирующая миопатия, которая не классифицируется в МКБ-10, поэтому в соответствии с фенотипом заболевания верифицирован диагноз ЮПМ. В целом при отсутствии типичных кожных и внемышечных проявлений именно пациенты с предполагаемым ЮПМ требуют очень тщательного обследования для исключения наследственных миопатий.

Возраст начала заболевания при ЮДМ был меньше, чем при ОМ, и его медиана равнялась 6,9 года, что соответствует данным литературы [4, 12, 13]. Две трети наших пациентов составили девочки, как и в работах других авторов [4, 8, 12], хотя A. Schänzer и соавт. [14] приводят существенно более высокие показатели — 78%.

Частота повышения уровня ферментов мышечного повреждения у наших пациентов в целом совпадала с таковой в исследованиях E. Stringer и соавт. [12] и A. Schänzer и соавт. [14], за исключением большего числа случаев с высокими значениями ЛДГ, в то же время J.O. Sato и соавт. [9] продемонстрировали аналогичные результаты. У пациентов с нормальным уровнем мышечных ферментов продолжительность заболевания до установления диагноза была больше, что подтверждается данными других исследований [12, 15]. L.M. Pachman и соавт. [15] указали, что

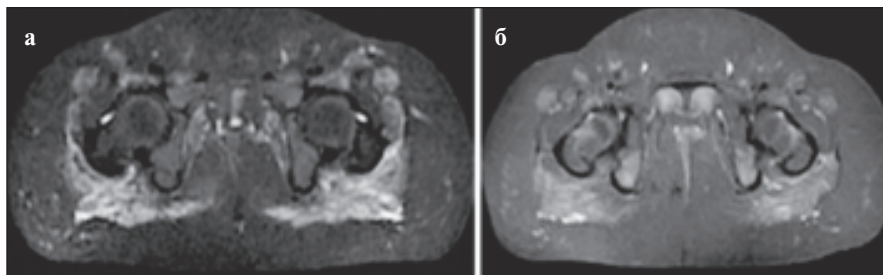


Рис. 3. МРТ пациента С., 7 лет. Признаки миозита: а — на момент верификации диагноза. Распространенный симметричный негомогенный отек мышечной ткани по передней и задней поверхностям бедер и ягодичных областей; б — после 6 мес терапии. Сохранение минимальных признаков миозита при отсутствии клинических признаков миопатического синдрома

Fig. 3. MRI of patient S., 7 years old. Signs of myositis: a — at the time of verification of the diagnosis. Widespread symmetric inhomogeneous swelling of muscle tissue along the anterior and posterior surfaces of the thighs and gluteal regions; b — after 6 months of therapy. Preservation of minimal signs of myositis in the absence of clinical signs of myopathic syndrome



Рис. 4. Миопатический тип изменений при капилляроскопии ногтевого ложа у пациентки В., 4 лет, с ЮДМ

Fig. 4. Myopathic type of changes in capillaroscopy of the nail bed in patient V., 4 years old, with JDM

концентрация ферментов на момент установления диагноза не превышала референсных значений, если продолжительность нелеченого заболевания составляла более 4,5 мес. Несмотря на отсутствие повышения содержания ферментов, все эти пациенты имели клинические проявления миопатического синдрома и подтверждение поражения мышц по данным игольчатой ЭНМГ либо визуализирующих методов.

В настоящей работе дисфагия значимо реже наблюдалась при ОМ, чем при ЮДМ, а частота выявления клинических признаков дисфагии была

несколько выше, чем в других исследованиях, в которых этот показатель составлял от 14,6 до 32% [9, 12, 13].

Изменения кожи у наших пациентов в целом схожи с описанными в литературе [9, 12, 13]. Миопатический тип нарушений при капилляроскопии ногтевого ложа встречался у большинства пациентов, чаще в группе ЮДМ, тогда как, по данным других авторов, частота подобных изменений колеблется в очень широком диапазоне — от 7 до 81% [12, 14]. Вероятно, это связано с разными воз-

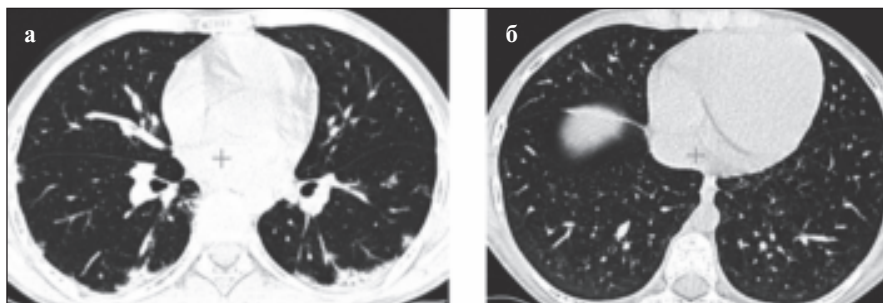


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки. Интерстициальные изменения легких при ЮИВМ: а — множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» у пациентки М., 10 лет, с ЮДМ; б — зоны уплотнения по типу «матового стекла» с одиночными нодозными образованиями у пациентки П., 12 лет, с ОМ

Fig. 5. MSCT of the chest. Interstitial lung changes in JIIM: a — multiple areas of ground glass opacity in lung tissue in patient M., 10 years old, with JDM; b — areas of ground glass opacity with single nodular formations in patient P., 12 years old, with OM

возможностями проведения капилляроскопии в рутинной клинической практике.

ИПЛ при МСКТ несколько чаще имелось в группе ОМ, хотя это различие не было статистически значимым. Обращает на себя внимание то, что рестриктивные вентиляционные нарушения у пациентов с ЮДМ встречались в большем числе случаев, чем изменения со стороны легких по данным МСКТ органов грудной клетки. В других исследованиях частота ИПЛ составляла от 5,9 до 52% [4, 9, 13, 16]. На наш взгляд, такие существенные различия в выявлении поражения легких определяются конкретными требованиями к скринингу данной патологии — проводится ли он для всех пациентов либо только для больных с клинической манифестацией патологии органов дыхания. Своевременное обнаружение этих изменений крайне важно с точки зрения выбора более активной терапевтической тактики, на что указывают также Н. Sanner и соавт. [16], которые установили четкую корреляцию между кумулятивным органным повреждением и частотой поражения легких при ЮДМ. Исследования последних лет демонстрируют, что даже при амиопатическом ЮДМ необходим скрининг, включающий МСКТ органов грудной клетки и функциональные легочные тесты, с учетом имеющихся сведений о вовлечения легких даже в отсутствие поражения мышц [17].

Развитие кальциноза наблюдалось почти у трети наших пациентов с ЮДМ, по данным других авторов, его частота колеблется от 5,3 до 47% [4, 8, 9, 13, 14]. В группе пациентов с ОМ нами зафиксирован только 1 случай кальциноза, носившего обратимый характер. Большая вариабельность частоты выявления кальциноза в разных исследованиях может быть обусловлена тем, что, в отличие от ИПЛ, для этого осложнения ЮИВМ не разработаны четкие рекомендации по проведению скрининга, поэтому в ряде случаев кальциноз может выявляться только на стадии клинической манифестации при достижении критической массы очага кальциноза, либо при появлении локальных признаков сдавления сосудисто-нервных пучков, либо в случае нарушения функции прилежащего сустава. А.В. Orandi и соавт. [18] сообщили, что только 28% пациентов назначаются дополнительные визуализационные исследования, если нет клинических признаков кальциноза или указаний на кальциноз в анамнезе, в 11% случаев формальный скрининг не проводится.

Большое значение для верификации диагноза в нашей клинической практике, особенно у пациентов с нормальным уровнем ферментов мышечного повреждения, имели инструментальные методы, что соответствует данным литературы [19, 20]. Важность подтверждения поражения мышц результатами инструментальных методов нашла отражение в критериях 2006 г. для ЮДМ и критериях ИВМ у детей и взрослых 2017 г. [6, 7]. МРТ мышц бедер и голеней в T1-взвешенном режиме и в режиме STIR играет существенную роль в дифференциальной диагностике мышечных заболеваний [21]. Сегодня МРТ незаменима также в оценке динамики миозита, так как при купировании клинических признаков миопатического синдрома активность мышечного процесса по данным МРТ сохраняется дольше [19], что подтверждает и наша клиническая практика (см. рис. 3).

В настоящей работе антинуклеарный фактор в группе пациентов с ЮДМ выявлялся значимо реже, что представляется вполне закономерным и подтверждается данными других исследований [14]. Частота обнаружения миозит-ас-

социированных аутоантител у наших больных с ЮИВМ была относительно невысока (10,8%). Как показали L.G. Rider и K. Nistala [8], она существенно колеблется и зависит от фенотипа: анти-U1-RNP обнаруживаются в 2–27% случаев, анти-SS-A/Ro — в 5–15%, антисинтетазные антитела — в 3–12%. N. Bitencourt и соавт. [11] выявили миозит-ассоциированные аутоантитела у 40% пациентов с СКВ и миозитом. Очень большое влияние на частоту обнаружения аутоантител оказывают конкретные диагностические возможности лабораторий, далеко не во всех даже профильных ревматологических центрах проводится широкое исследование аутоантител. На момент выполнения настоящей работы в Российской Федерации отсутствовали тест-системы для определения известных МСА, вероятно, поэтому так мало пациентов, позитивных по МСА. Эта проблема представляется актуальной, так как возможность выявления аутоантител, связанных с развитием ЮИВМ, позволяет более корректно определять стратегию терапии при разных иммунологических субтипах, что может способствовать улучшению прогноза. В настоящее время в японские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЮДМ в качестве обязательного лабораторного компонента обследования входит определение АНА, МСА (антител к Jo-1, ARS, MDA-5, TIF1γ и Mi-2) и миозит-ассоциированных аутоантител (к U1-RNP, Pm-Scl, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm) [20].

Все наши пациенты, помимо ГК, получали синтетические БПВП, тогда как, по данным L.G. Rider и K. Nistala [8], частота назначения препаратов этой группы при ЮИВМ составляет от 8 до 77%. В Японии, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЮДМ, при наличии высокой активности заболевания в дебюте, вовлечении в патологический процесс легких должно рассматриваться раннее назначение БПВП [20]. В качестве маркеров неблагоприятного течения, требующих подключения к терапии БПВП, выделяют большую продолжительность нелеченного заболевания [4], более высокую исходную активность кожного поражения [22], персистирующие папулы Готтрона и миопатический тип капилляроскопических изменений ногтевого ложа в течение более 3 мес после установления диагноза [12], вовлечение мышц глотки и гортани, системные проявления [13], наличие выраженного отека по данным МРТ [19, 23], а также обширные миопатические изменения и высокоактивный васкулит по результатам морфологического исследования мышц [24]. Спектр используемых нами БПВП соответствует данным литературы, при этом у большинства пациентов делается выбор в пользу МТ [9, 12, 13]. При неэффективности либо непереносимости МТ назначают циклофосфан, азатиоприн, микофенолата мофетил [9, 13, 20]. При поражении легких в качестве первого БПВП ряд авторов предлагает применять циклоспорин [20].

Две трети наших пациентов получали ВВИГ. Этот препарат является безопасным и эффективным у большинства пациентов с ЮИВМ и часто используется в сочетании с синтетическими БПВП и ГК для купирования активности заболевания и последующего поддержания ремиссии [25]. Однако многие авторы рекомендуют применять его во второй линии терапии, что отчасти обусловлено высокой стоимостью лечения [18, 25]. Только 30% врачей считают целесообразным раннее назначение ВВИГ как более эффективного препарата по сравнению с ГК, 57% предпочитают добавлять ВВИГ во второй линии терапии при развитии кальциноза [18, 25]. В японских

клинических рекомендациях ВВИГ также относится ко второй линии терапии [20]. Дисфагия, поражение легких и развитие тяжелого язвенно-некротического васкулита являются основанием для более раннего включения ВВИГ в схему терапии [25].

Более половины наших пациентов получали ГИБП, в том числе все пациенты с ОМ, это косвенно указывает на то, что наличие миозита при РЗ является прогностически неблагоприятным фактором. Большинство исследователей рассматривают ГИБП при ЮИВМ как препараты третьей линии терапии [18, 20]. В японских клинических рекомендациях в схему лечения ЮДМ включен только РТМ, поскольку в рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2013 г., улучшение на фоне такой терапии наблюдалось в 83% случаев [20, 26]. В разных работах частота назначения препаратов из группы ГИБП существенно колеблется. Так, 25–53% врачей отдают предпочтение ингибиторам фактора некроза опухоли α (иФНО α), 19–44% – РТМ, до 11% – АБЦ, имеются единичные наблюдения применения анакинры [18, 27]. Е. Marrani и соавт. [27] при использовании иФНО α ни у одного пациента не удалось достичь полного ответа на терапию, лучший ответ, в том числе с точки зрения влияния на кальциноз, зарегистрирован при лечении инфликсимабом. При сравнении эффективности иФНО α и РТМ было установлено, что миозит был полностью подавлен у 29,6% пациентов, получавших по крайней мере один иФНО α , и у 38% больных, леченных РТМ [26]. Положительная динамика кожного поражения наблюдалась у 33% детей на фоне терапии иФНО α и у 36% при назначении РТМ [27]. М. DeGuzman и соавт. [28] отметили высокую эффективность и хорошую переносимость АБЦ. В нашем центре иФНО α ЭТЦ получал только 1 пациент, и у него наблюдался неудовлетворительный результат, что может быть обусловлено спецификой перекрестного синдрома в конкретном случае (ЮДМ + СКВ). Позитивный опыт применения РТМ и АБЦ позволяет считать применение

этих препаратов при ЮИВМ весьма перспективным с точки зрения и эффективности, и безопасности. В первую очередь это касается АБЦ, так как данных о блокаде костимуляции Т-лимфоцитов при ЮИВМ недостаточно [28–30].

Наше исследование имело ряд ограничений: ретроспективный характер, существенная гетерогенность пациентов, особенно в группе ОМ, скромные возможности исследования панели аутоантител и в большинстве случаев запоздалое попадание пациентов в поле зрения ревматолога. Вместе с тем гетерогенность пациентов отражает реальное фенотипическое разнообразие ИВМ в клинической практике. С учетом значительного прогресса в диагностике и терапии этой группы заболеваний необходима большая информированность педиатров и семейных врачей о данной нозологии, что может существенно сократить путь до верификации диагноза и начала адекватной терапии.

Заключение. В настоящей работе, как и в других исследованиях, ЮДМ являлся наиболее частым фенотипом ЮИВМ. Для ЮДМ характерны более ранний возраст дебюта, появление кожного синдрома, предшествующее развитию миопатии, типичные капилляроскопические изменения. При отсроченной диагностике относительно часто отсутствовало повышение уровня ферментов мышечного повреждения, и существенную помощь в верификации диагноза оказывали инструментальные методы обследования. Выявление поражения легких более чем у четверти пациентов с ЮИВМ свидетельствует о необходимости обязательного выполнения МСКТ органов при этом заболевании.

Спектр препаратов, используемых нами и другими исследователями, в целом не различается. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности терапии ГИБП у детей с ЮИВМ при условии тщательного мониторинга ее переносимости; при наличии прогностически неблагоприятных факторов должна рассматриваться возможность назначения ГИБП на ранних сроках заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shah M, Mamirova G, Targoff IN, et al; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jan;92(1):25–41. doi: 10.1097/MD.0b013e31827f264d
- Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):50–63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289
- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al; Registry Physician Referral Group. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):300–5. doi: 10.1002/art.11122
- Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jan 15;62(1):63–72. doi: 10.1002/acr.20015
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403–7
- Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PREs). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug;45(8):990–3. doi: 10.1093/rheumatology/kei025
- Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955–64. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
- Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):24–38. doi: 10.1111/joim.12444
- Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, et al; Rheumatology Committee of the Sro Paulo Paediatrics Society. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):1031–8.
- Gerami P, Walling HW, Lewis J, et al. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2007 Oct;157(4):637–44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08055.x
- Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):776–81. doi: 10.1177/0961203320918021
- Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyo-

- sitis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3585-92. doi: 10.1002/art.23960
13. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, et al; Juvenile Dermatomyositis Research Group. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45(10):1255-60. doi: 10.1093/rheumatology/kei099
14. Schänzer A, Rager L, Dahlhaus I, et al. Morphological Characteristics of Idiopathic Inflammatory Myopathies in Juvenile Patients. *Cells.* 2021 Dec 30;11(1):109. doi: 10.3390/cells11010109
15. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2006 Feb;148(2):247-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.032
16. Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):86-91. doi: 10.1136/ard.2010.131433
17. Xia J, Jiang G, Jin T, et al. Respiratory symptoms as initial manifestations of interstitial lung disease in clinically amyopathic juvenile dermatomyositis: a case report with literature review. *BMC Pediatr.* 2021 Nov 3;21(1):488. doi: 10.1186/s12887-021-02958-9
18. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, et al; CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Sep 21;15(1):71. doi: 10.1186/s12969-017-0199-4.
19. Gargh K, Al-Abadi E, Low S, et al. Juvenile Dermatomyositis Magnetic Resonance Imaging Score (JIS) does not correlate with criteria for clinically inactive disease: a single-centre retrospective evaluation. *Rheumatol Int.* 2021 Nov 18. doi: 10.1007/s00296-021-05049-1
20. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018–Update. *Mod Rheumatol.* 2020 May;30(3):411-23. doi: 10.1080/14397595.2020.1718866
21. Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. Современная ревматология. 2019;13(1):95-100.
- [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Anan'eva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):95-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100
22. Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, et al. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):571-6. doi: 10.1002/art.23299
23. Ladd PE, Emery KH, Salisbury SR, et al. Juvenile dermatomyositis: correlation of MRI at presentation with clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jul;197(1):W153-8. doi: 10.2214/AJR.10.5337
24. Miles L, Bove KE, Lovell D, et al. Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15;57(7):1183-91. doi: 10.1002/art.22993
25. Patwardhan A. The Value of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Idiopathic Inflammatory Myositis in the Current Transformed Era of Biologics. *Cureus.* 2020 Feb 19;12(2):e7049. doi: 10.7759/cureus.7049
26. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):314-24. doi: 10.1002/art.37754
27. Marrani E, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, et al. A systematic review on biological therapies in juvenile idiopathic inflammatory myopathies: an evidence gap in precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Feb;40(2):457-70. Epub 2021 Dec 14.
28. DeGuzman M, Singla S, Mizesko M, Sagcal-Gironella AC. Abatacept as Adjunct Therapy for the Calcinosis of Juvenile Dermatomyositis: A Single-Center Experience. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 4):89.
29. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, Rider LG. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012 Mar;160(3):520-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.057
30. Sukumaran S, Vijayan V. Abatacept in the Treatment of Juvenile Dermatomyositis-Associated Calcifications in a 16-Year-Old Girl. *Case Rep Rheumatol.* 2020 May 28;2020:4073879. doi: 10.1155/2020/4073879

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.04.2022/7.06.2022/10.06.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

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

The investigation has been conducted within fundamental research topic №1021051302580-4.

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

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

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

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

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>

Арсеньева С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

Шаповаленко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>

Пачкоря Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>

Маткава В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

Анализ приверженности лечению у больных ревматоидным артритом

Постникова П.О.¹, Коваленко П.С.¹, Дыдыкина И.С.¹, Аболёшина 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

Приверженность пациентов лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и выполнению рекомендаций врача по изменению образа жизни может влиять на эффективность терапии и качество жизни при ревматоидном артрите (РА).

Цель исследования — анализ приверженности лечению, медицинскому сопровождению и выполнению рекомендаций по изменению образа жизни у больных РА, в том числе с низкоэнергетическими переломами костей и без таковых.

Пациенты и методы. В исследование было включено 88 женщин с достоверным диагнозом РА. Все пациентки длительно (в среднем $8,45 \pm 1,34$ года) наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Всем больным было проведено клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование, заполнен опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25).

Результаты и обсуждение. Интегральный показатель приверженности лечению у 30 (34%) больных соответствовал низкому уровню, у 51 (58%) — среднему и у 7 (8%) — высокому. Низкая приверженность медицинскому сопровождению чаще определялась у пациенток с тревогой ($p=0,02$) и депрессией ($p=0,04$). Прием пероральных глюкокортикоидов (ГК) ассоциировался с высокой приверженностью лекарственной терапии ($p=0,01$). Показатели приверженности в группе больных РА с переломами костей и без таковых значимо не различались. Функциональные нарушения и выраженность рентгенологических изменений также значимо не различались у больных с разными уровнями приверженности.

Заключение. Больные РА имели преимущественно средний уровень приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и низкий уровень приверженности рекомендациям по изменению образа жизни. Прием пероральных ГК ассоциировался с высокой приверженностью лекарственной терапии, в то время как низкая приверженность медицинскому сопровождению связана с тревогой и депрессией. Показатели приверженности лечению в группе больных РА с переломами костей и без таковых не различались.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; приверженность лечению; опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25); переломы.

Контакты: Полина Олеговна Постникова; pko31@list.ru

Для ссылки: Постникова ПО, Коваленко ПС, Дыдыкина ИС и др. Анализ приверженности лечению у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(4):40–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-40-45

Analysis of adherence to treatment in patients with rheumatoid arthritis

Postnikova P.O.¹, Kovalenko P.S.¹, Dydykina I.S.¹, Aboleshina 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

Patients' adherence to drug therapy, medical support and implementation of the doctor's recommendations for lifestyle changes can affect the effectiveness of therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to analyze adherence to treatment, medical support and implementation of recommendations for changing the lifestyle in RA patients, including those with and without low-energy bone fractures.

Patients and methods. The study included 88 women with a definite diagnosis of RA. All patients were followed up for a long time (on average 8.45 ± 1.34 years) at V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. All patients underwent clinical, radiological and laboratory examinations, and a questionnaire for the quantitative assessment of adherence to treatment was completed.

Results and discussion. The integral indicator of adherence to treatment in 30 (34%) patients corresponded to a low level, in 51 (58%) — to an average level, and in 7 (8%) — to a high level. Low adherence to medical support was more often determined in patients with anxiety ($p=0.02$) and depression ($p=0.04$). The intake of oral glucocorticoids (GC) was associated with a high adherence to drug therapy ($p=0.01$). Adherence rates in the group of RA patients with and without bone fractures did not differ significantly. Functional disorders and the severity of radiological changes also did not differ significantly in patients with different levels of adherence.

Conclusion. Patients with RA had predominantly an average level of adherence to drug therapy, medical support, and a low level of adherence to recommendations for lifestyle changes. Oral GC were associated with high adherence to drug therapy, while low adherence to medical support was associated with anxiety and depression. Treatment adherence rates in the group of RA patients with and without bone fractures did not differ.

Keywords: *rheumatoid arthritis; treatment adherence; questionnaire for quantitative assessment of adherence to treatment; fractures.*

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

For reference: *Postnikova PO, Kovalenko PS, Dydykina IS, et al. Analysis of adherence to treatment in patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):40–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-40-45*

Приверженность лечению (treatment adherence) — степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям врача или другого медицинского работника [1, 2]. Это осознанное желание пациента начать лечение и успешно его завершить. В специальном докладе ВОЗ неудовлетворительная приверженность лечению рассматривается как «глобальная проблема современной медицины» [2]. Установлено, что низкая приверженность является значимой причиной снижения эффективности терапии и качества жизни, увеличения риска развития осложнений и затрат на лечение, ухудшения прогноза заболевания и снижения продолжительности жизни пациентов. По данным ВОЗ, влияние на приверженность лечению оказывают более 250 факторов. Это факторы, связанные с пациентами (они наиболее хорошо изучены), факторы, относящиеся к врачам и организации системы здравоохранения, лекарственная терапия, факторы, обусловленные заболеваниями, и группа социально-экономических факторов [2]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что долгосрочная приверженность любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50% [3]. Низкая приверженность лечению, по мнению ряда авторов, ассоциируется с молодым и старческим возрастом, мужским полом, низким уровнем доходов, курением, забывчивостью, недоверием к врачу, сомнением в успехе терапии и др. [4].

До настоящего времени не разработано «золотого стандарта» оценки приверженности лечению. Такие методы, как определение концентрации лекарственного вещества и его метаболитов в крови, моче, слюне и других биологических жидкостях, сложно применять в реальной клинической практике. Поэтому используются косвенные методы оценки приверженности лечению. К ним относятся анкетирование и опрос пациентов, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата, учет выписанных и реализованных рецептов, оценка различных физиологических маркеров и клинического ответа пациентов и др. [1]. Согласно рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов, анкетирование является наилучшим методом оценки приверженности по соотношению трудозатраты/эффективность. В 2008 г. был разработан Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25), выделяющий три уровня приверженности: низкий, средний и высокий [5]. Он создавался для оценки приверженности лечению больных гипертонической болезнью, впоследствии был модернизирован и унифицирован для универсального применения и обладает достаточным уровнем валидности [6].

Современная стратегия лечения пациентов с ревматическими заболеваниями (Treat to target) предполагает достижение ремиссии или низкой активности болезни, что позволяет улучшать качество жизни и предупреждать осложнения, причем указанная цель может быть достигнута лишь при хорошей приверженности лечению. Большое значение для пациента имеет также снижение локальной и генерализованной

потери минеральной плотности кости (МПК) и риска возникновения переломов.

Одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных ревматических заболеваний является ревматоидный артрит (РА). Он характеризуется развитием хронического эрозивного артрита, который может сопровождаться системным поражением внутренних органов [7]. Приверженность лечению при РА, как и при других хронических заболеваниях, колеблется от 30 до 80% [8]. Спустя 3 года после назначения терапии по поводу остеопороза (ОП), рекомендованные препараты принимали не более 30% пациентов с РА и ОП [9]. Следует отметить, что в общей популяции больных ОП выявлена прямая корреляция между низкой приверженностью терапии ОП и повышенным риском низкоэнергетических переломов [10]. В связи с этим представляет большой интерес изучение общей приверженности пациентов с РА и ОП лечению, медицинскому сопровождению и выполнению рекомендаций по изменению образа жизни в группах с низкоэнергетическими переломами в анамнезе и без таковых.

Цель исследования — анализ приверженности лечению, медицинскому сопровождению и рекомендациям по изменению образа жизни у больных РА, в том числе с низкоэнергетическими переломами и без таковых.

Пациенты и методы. В исследование было включено 88 женщин с достоверным диагнозом РА, соответствовавших критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г., обследованных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) по программе «Остеопороз при РА: диагностика, факторы риска, переломы, лечение» в период с 2010 по 2014 г. и подлежащих длительному наблюдению. В настоящее время средний возраст больных РА составляет $63,0 \pm 8,1$ года, длительность заболевания — $22,4 \pm 9,3$ года.

Всем больным исходно и в динамике проведено клиническое и лабораторное обследование, выполнена рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции, рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄) и шейки бедра. Данные о низкоэнергетических переломах и коморбидных заболеваниях получены при сборе анамнеза и подтверждены медицинскими документами (выписки из амбулаторных карт и историй болезни, справки, заключения специалистов, рентгенограммы). По данным обследования, показания для назначения антиостеопоротической терапии, определяемые согласно клиническим рекомендациям по лечению ОП 2009 г. [11], имели 60 (68%) больных, все пациентки получили соответствующие рекомендации и по лечению ОП и изменению образа жизни. Однако назначенные препараты более 3 лет принимали только 22 (37%) больных, продолжительность лечения ОП составила в среднем $83,2 \pm 33,8$ мес.

Для оценки коморбидности использовали кумулятивный индекс заболеваний CIRS (Cumulative Illness Rating Score) [12]. При скрининге психических расстройств (тревога и депрессия) применяли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [13]. Оценку приверженности лечению проводили с помощью анкеты КОП-25. Учитывали такие показатели, как «приверженность лекарственной терапии», «приверженность медицинскому сопровождению», «приверженность модификации образа жизни» и интегральный показатель «приверженность лечению», выраженные в процентах. Показатель приверженности $\leq 50\%$ расценивали как низкий, от 51 до 75% — как средний, $>75\%$ — как высокий.

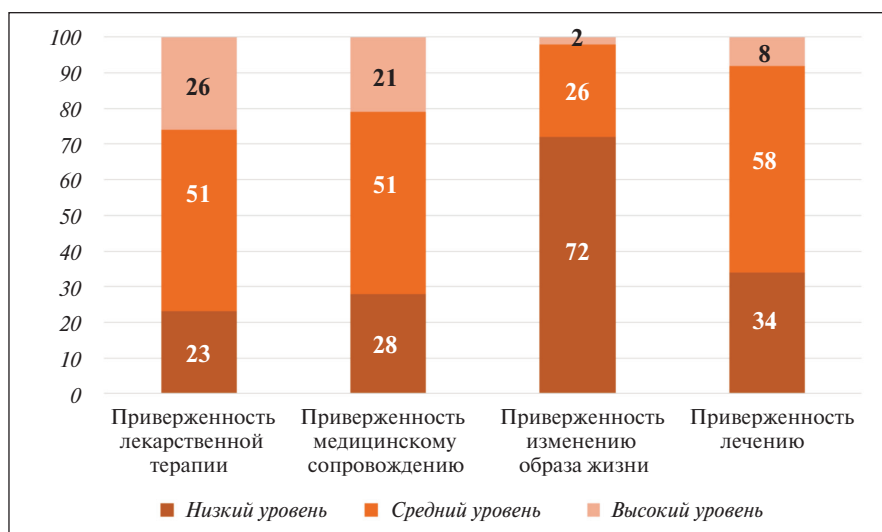
При статистическом анализе использовали пакет программ Statistica 12 с применением методов параметрической статистики. Значения показателей представлены в виде $M \pm \sigma$, в случае отсутствия нормального распределения — в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные описывали абсолютными значениями и частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации.

Результаты. Среднее значение DAS28 составляло $3,80 \pm 1,18$. У 43 (49%) пациенток была умеренная активность заболевания, у 9 (10%), 21 (24%) и 15 (17%) — ремиссия, низкая и высокая степень активности соответственно. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получала 61 (69%) больная: метотрексат — 42 (69%), гидроксихлорохин — 10 (11%), лефлуномид — 5 (6%), сульфасалазин — 4 (5%). Глюкокортикоиды (ГК) перорально назначались 39 (44%) пациенткам, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 38 (43%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 21 (24%).

Интегральный показатель приверженности лечению соответствовал низкому, среднему и высокому уровню у 30 (34%), 51 (58%) и 7 (8%) больных, показатель приверженности лекарственной терапии — у 20 (23%), 45 (51%) и 23 (26%), показатель приверженности медицинскому сопровождению — у 25 (28%), 45 (51%) и 18 (21%), показатель приверженности изменению образа жизни — у 63 (72%), 23 (26%) и 2 (2%) соответственно (см. рисунок).

При анализе антропометрических (рост, масса тела, индекс массы тела), клинических (длительность болезни, число припухших и болезненных суставов, активность РА по DAS28) и лабораторных (СОЭ, СРБ) показателей у пациенток с низким, средним и высоким уровнем приверженности различий выявлено не было. Рентгенологическая стадия РА по Штейнброкеру, функциональные нарушения, согласно опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), наличие полипрагмазии, индекс коморбидности CIRS и частота коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) значимо не различались в



Показатели приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, изменению образа жизни и лечению у больных РА, %

Indicators of adherence to drug therapy, medical support, lifestyle changes and treatment in patients with RA, %

зависимости от показателей приверженности. При сравнении больных с высокой и низкой приверженностью было установлено, что пациентки с высокой приверженностью лекарственной терапии чаще принимали ГК ($p=0,01$). Среди получавших ГК высокую приверженность лекарственной терапии имели у 14 (36%) больных, в то время как среди не получавших ГК — лишь 9 (18%; $p=0,05$).

Выявлена тенденция к более низкой приверженности рекомендациям по изменению образа жизни у пожилых больных по сравнению с пациентками среднего и молодого возраста, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Оценка тревоги по HADS составила в среднем $6,5 \pm 3,8$ балла, депрессии — $6,0 \pm 3,5$ балла. Тревога и депрессия определялись у 39 (44%) и 34 (39%) женщин соответственно и при низком уровне приверженности медицинскому сопровождению встречались значимо чаще, чем при высоком: соответственно у 14 (56%) и 4 (22%) больных ($p=0,02$); у 13 (52%) и 4 (22%) ($p=0,04$; табл. 1). Показатель депрессии по HADS при низкой приверженности составил в среднем $6,80 \pm 3,98$ балла, при высокой — $4,36 \pm 3,01$ балла, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,07$).

За время проспективного наблюдения у 38 (43%) женщин произошло 50 низкоэнергетических переломов, в том числе 25 (50%) переломов позвонков и 25 (50%) переломов других локализаций (периферические переломы). В табл. 2 представлены показатели приверженности лечению в группе больных РА с переломами и без таковых.

Таким образом, было установлено, что у больных РА преобладает средний уровень приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и низкий уровень приверженности рекомендациям по изменению образа жизни. Только 8% больных РА имели высокий уровень приверженности лечению. Прием пероральных ГК сопровождался высокой приверженностью лекарственной терапии, в то время как низкая приверженность медицинскому сопровождению

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Приверженность медицинскому сопровождению у больных РА в зависимости от показателей HADS, баллы
Table 1. Adherence to medical support in RA patients depending on HADS indicators, points

Показатель	Приверженность медицинскому сопровождению			p
	низкая (n=25), 1	средняя (n=45), 2	высокая (n=18), 3	
HADS-депрессия, M±σ	7,48±3,79	5,55±3,14	5,06±3,64	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,09 p ₂₋₃ =0,88
HADS-депрессия ≥8 баллов, n (%)	13 (52)	15 (33)	4 (22)	p ₁₋₂ =0,11 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,38
HADS-тревога, M±σ	7,32±4,12	6,46±3,98	5,50±2,85	p ₁₋₂ =0,67 p ₁₋₃ =0,34 p ₂₋₃ =0,69
HADS-тревога ≥8 баллов, n (%)	14 (56)	18 (40)	4 (22)	p ₁₋₂ =0,19 p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =0,17

ассоциировалась с тревогой и депрессией. Показатели приверженности лечению в группе больных РА с переломами и без таковых не различались. Рекомендованные препараты для лечения ОП более 3 лет принимали 37% больных. Следует отметить, что 72% больных, включенных в исследование, были не готовы следовать рекомендациям врача по изменению образа жизни.

Обсуждение. Отсутствие «золотого стандарта» оценки приверженности лечению является причиной получения неоднородных и противоречивых данных при изучении этого показателя при РА. Так, оценивать приверженность лекарственной терапии у больных РА по фактическому приему БПВП неправомерно. Следует также иметь в виду, что отказ от приема БПВП может быть связан с назначением ГИБП (вследствие неэффективности или возникновения серьезных неблагоприятных реакций) или ГК, самостоятельной отменой БПВП больными на фоне ремиссии. При изучении влияния возраста на приверженность необходимо учитывать такие

факторы, как количество сопутствующих заболеваний и полипрагмазию, которые могут вносить вклад в приверженность. Одни авторы полагают, что большее количество сопутствующих заболеваний связано с более низким уровнем приверженности [14, 15], по мнению других, у больных с коморбидными заболеваниями наблюдается лучшая приверженность лечению [16]. По нашим данным, полипрагмазия, коморбидные заболевания и значения индекса CIRS значимо не различались у больных с высокой и низкой приверженностью.

В настоящем исследовании отмечена тенденция к низкой приверженности рекомендациям по изменению образа жизни пожилыми пациентками, при этом приверженность лекарственной терапии не зависела от возраста. Схожие данные представили B.J. van den Bemt и соавт. [17]: возраст, пол, образование, курение, социально-экономический статус и семейное положение не были статистически значимо связаны с приверженностью лечению у больных РА. По данным других авторов, пожилой возраст, женский

пол и меньшая длительность РА ассоциировались с лучшей приверженностью лечению [18]. В метаанализе L. Li и соавт. [19] было установлено, что больные РА с более высокой приверженностью лечению, как правило, имели более низкую активность заболевания по DAS28, СОЭ и число болезненных суставов. В нашем исследовании такие показатели активности заболевания, как DAS28, СРБ, СОЭ, оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале, число болезненных и припухших суставов, значимо не различались в зависимости от уровня приверженности. Во многих исследованиях были получены близкие к нашим данные об ассоциации приема ГК с более высокой приверженностью лечению [20].

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния психических расстройств на приверженность лечению. В ряде исследова-

Таблица 2. Показатели приверженности лечению у больных РА с низкоэнергетическими переломами и без таковых, n (%)

Table 2. Treatment adherence rates in RA patients with low-energy fractures and without them, n (%)

Показатель	Перелом +(n=38)	Перелом -(n=50)
Приверженность лекарственной терапии		
Высокая	9 (24)	14 (28)
Средняя	19 (50)	26 (52)
Низкая	10 (26)	10 (20)
Приверженность медицинскому сопровождению		
Высокая	6 (16)	12 (24)
Средняя	17 (45)	28 (56)
Низкая	15 (39)	10 (20)
Приверженность изменению образа жизни		
Высокая	1 (2)	1 (2)
Средняя	9 (24)	14 (28)
Низкая	28 (74)	35 (70)
Приверженность лечению		
Высокая	4 (11)	3 (6)
Средняя	18 (47)	33 (66)
Низкая	16 (42)	14 (28)

Примечание. p>0,05

ний было показано, что депрессия снижает приверженность лечению у больных РА [21]. По нашим данным, значимыми факторами, неготовности пациента к регулярному наблюдению у врача-ревматолога были тревога и депрессия. Интересным представляется анализ психологических причин низкой приверженности медицинскому сопровождению у больных РА с тревогой и депрессией. Известно, что проблема неудовлетворительной приверженности лечению относится к факторам, снижающим эффективность терапии, однако в нашей работе не выявлено связи между низкой приверженностью и высокой активностью заболевания, выраженностью рентгенологических изменений в кистях и стопах, функциональными нарушениями и развитием неблагоприятных исходов, таких как низкоэнергетические переломы. Возможно, это объясняется тем, что на момент включения в исследование пациентки уже имели длительный анамнез заболевания. В одной из недавних работ S. Nakagawa и соавт. [22] показали, что больные с высокой приверженностью имеют значительно более низкую активность РА, однако эта закономерность распространяется только на пациентов с длительностью РА до 4,6 года. При большей длительности

заболевания такой зависимости не обнаруживается.

Неоднородность результатов исследований и субъективность при сравнении данных связаны с различными способами оценки приверженности лечению и отсутствием единого валидированного международного опросника для ее изучения у больных РА. В связи с этим необходимо дальнейшее исследование факторов, влияющих на приверженность лечению, медицинскому сопровождению и изменению образа жизни, с учетом возраста пациентов, длительности и особенностей течения РА, наличия психических расстройств и коморбидных состояний.

Заключение. Больные РА имели преимущественно средний уровень приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и низкий уровень приверженности рекомендациям по изменению образа жизни. Прием пероральных ГК ассоциировался с высокой приверженностью лекарственной терапии, в то время как низкая приверженность медицинскому сопровождению соотносится с тревогой и депрессией. Показатели приверженности лечению в группе больных РА с переломами костей и без таковых не различались.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ и др. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». Профилактическая медицина. 2020;23(3):2042-60.
2. [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020; 23(3):2042-60. (In Russ.)].
3. World Health Organization. Adherence to longterm therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003.
4. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMr050100.
5. Warren JR, Falster MO, Fox D, et al. Factors influencing adherence in long-term use of statin. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Dec; 22(12):1298-307. doi: 10.1002/pds.3526. Epub 2013 Sep 19.
6. Николаев НА, Мартынов АИ, Скирденко ЮП и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ — Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. *Consillium Medicum*. 2020;22(5):9-18.
7. [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP i dr. Upravlenie lecheniem na osnove priverzhennosti. Soglasitel'nyi dokument — Mezhdisciplinarnye rekomendatsii RNMOT, NOGR, NATG, ODN, GORAN, ROO, ROF. *Consillium Medicum*. 2020;22(5):9-18. (In Russ.)].
8. Николаев НА, Скирденко ЮП. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению («КОП-25»). *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2018;(1):74-8.
9. [Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2018;(1):74-8. (In Russ.)].
10. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР Медиа; 2017. 464 с.
11. [Nasonov EL. *Revmatologiya: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
12. Van den Bemt BJ, Zwicker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 May;8(4):337-51. doi: 10.1586/eci.12.23.
13. 9. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Русский медицинский журнал*. 2014;(7):491-6.
14. [Toropectova NV, Nikitinskaya OA. Adherence to the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):491-6. (In Russ.)].
15. Keshishian A, Boytsov N, Burge R, et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Nov;23(11):1178-90. doi: 10.18553/jmcp.2017.17054.
16. 11. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с.
17. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Klinicheskie rekomendacii* [Osteoporosis. guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 272 p.].
18. 12. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
19. 13. 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. 14. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Aug 21;12:1483-503. doi: 10.2147/PPA.S167508. eCollection 2018.
21. 15. Shenavandeh S, Mani A, Eazadnegahdar M, et al. Medication adherence of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Considering the Psychosocial Factors, Health Literacy and Current Life Concerns of Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2021;17(4):412-20. doi: 10.2174/1573397117666210301144651.
22. 16. De Cuyper E, de Gucht V, Maes S, et al. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*.

2016 May;35(5):1335-9. doi: 10.1007/s10067-016-3182-4

17. Van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, Benraad B, et al. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2009 Oct; 36(10):2164-70. doi: 10.3899/jrheum.081204

18. Berner C, Erlacher L, Fenzl KH, et al. Medication Adherence and Coping Strategies in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Int J Rheumatol*.

2019 Mar 4;2019:4709645. doi: 10.1155/

2019/4709645.

19. Li L, Cui Y, Yin R, et al. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Aug 4;11:1343-56. doi:10.2147/PPA.S140457.

20. Ko KM, Moon SJ, Koh JH, et al. Contribution of Personality Traits, Psychological Factors, and Health-Related Quality of Life to Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Med J*. 2020 May; 61(5):406-15. doi: 10.3349/ymj.2020.61.5.406.

21. Shenavandeh S, Mani A, Eazadnegahdar M,

et al. Medication adherence of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Considering the Psychosocial Factors, Health Literacy and Current Life Concerns of Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2021;17(4):412-20. doi: 10.2174/1573397117666210301144651.

22. Nakagawa S, Nakaishi M, Hashimoto M, et al. Effect of medication adherence on disease activity among Japanese patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Nov 2; 13(11):e0206943. doi: 10.1371/journal.pone.0206943.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

9.03.2022/29.04.2022/14.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The study was performed as part of the exploratory scientific topic "Rheumatoid arthritis and comorbid pathology: diagnosis and personalized therapy" (AAAA-A20-120040190015-5, 0397-2020-0002).

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.

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

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

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

Аболёшина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>

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

Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Ивахненко О.И.¹, Дубинина Т.В.², Коротаева Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

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

Цель исследования — клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) — ингибиторов Янус-киназ (иЯК) — для лечения анкилозирующего спондилита (АС).

Пациенты и методы. К технологиям сравнения для дальнейшего анализа были отнесены: адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), этанерцепт (ЭТЦ). Эффективность и безопасность ГИБП и тсБПВП, включенных в исследование, оценивались по результатам систематического поиска и анализа данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности их применения. Рассматривались любые рандомизированные контролируемые исследования III фазы препаратов, которые используются для терапии активного АС у взрослых (возраст ≥ 18) в качестве исследуемого лечения по сравнению с плацебо или с другим активным препаратом. Анализ экономических последствий применения ГИБП и тсБПВП для лечения АС проведен только с учетом медикаментозной терапии. Для клинико-экономической оценки применения ГИБП и тсБПВП был рассчитан показатель минимизации затрат. В качестве критерия клинико-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет оценивался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на терапию (cost per responder, CpR), который был рассчитан исходя из затрат на лечение АС к моменту достижения ответа по критериям ASAS20/40 и BASDAI50.

Результаты и обсуждение. Результаты метаанализа свидетельствовали о большей эффективности ГИБП и иЯК по сравнению с плацебо по частоте достижения критериев ASAS20/40, BASDAI50. С экономической точки зрения по сравнению с референсным (минимальным) значением (биосимиляр ЭТЦ, Эзелзи®) разница в затратах на лечение 1 пациента с АС в течение года варьировалась в широких пределах (от +4,22 до +40,29%) и зависела от выбранной терапии. В то же время среди оригинальных лекарственных препаратов (ЛП) наименьшей стоимостью курса лечения в 1-й год в расчете на 1 пациента характеризовался УПА 15 мг. Среди оригинальных ЛП наименьшие показатели CpR до достижения критерия ASAS20 были у АДА (380 986,58 руб.), ЭТЦ (426 868,81 руб.), ГЛМ (559 619,28 руб.) и УПА 15 мг (582 003,89 руб.), по критерию ASAS40 — у АДА (534 518,49 руб.), ЭТЦ (726 347,45 руб.) и УПА 15 мг (557 753,73 руб.), по критерию BASDAI50 — также у АДА (488 911,11 руб.), ЭТЦ (636 386,99 руб.) и УПА 15 мг (640 204,28 руб.).

Заключение. Проведенное исследование подтвердило клинико-экономическую целесообразность использования в реальной практике различных вариантов лечения АС, включающих ГИБП и иЯК. При этом применение оригинальных препаратов не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента. Создание полноценных регистров пациентов позволит внедрить систему мониторинга клинических исходов в зависимости от выбранной стратегии лечения, а также сгладить допущения и ограничения, которые используются при изучении клинико-экономических аспектов медицинских технологий, что будет способствовать экономии ресурсов и повышению доступности лекарственной помощи для пациентов с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; клинико-экономическая оценка; затраты на одного ответившего на лечение пациента.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Ивахненко ОИ, Дубинина ТВ, Коротаева ТВ, Лилля АМ. Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(4):46–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-46-56

Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system

Ivakhnenko O.I.¹, Dubinina T.V.², Korotaeva T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;*

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

¹*8/2, Trubetskaya street, Moscow 119991, Russia;* ²*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;*

³*2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia*

Objective: clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), Janus kinase inhibitors (iJAK), for the treatment of ankylosing spondylitis (AS).

Patients and methods. Among comparison technologies for further analysis were included: adalimumab (ADA), golimumab (GLM), ixekizumab (IXE), secukinumab (SEC), tofacitinib (TOFA), certolizumab pegol (CZP), upadacitinib (UPA), etanercept (ETC). The efficacy and safety of the bDMARDs and tsDMARDs included in the study were evaluated based on the results of a systematic search and analysis of data on the comparative clinical efficacy and safety of their use. Any phase III randomized controlled trials of drugs used to treat active AS in adults (age ≥ 18) were considered as an investigational treatment versus placebo or versus another active drug. Analysis of the economic consequences of the use of bDMARDs and tsDMARDs for AS treatment was carried out only taking into account drug therapy. For the clinical and economic evaluation of the use of bDMARDs and tsDMARDs, the cost minimization indicator was calculated. As a criterion for clinical and economic efficiency and for the analysis of the impact on the budget, the cost per responder (CpR) indicator was estimated, which was calculated based on the cost of treating AS by the time the response was achieved according to the ASAS20/40 criteria and BASDAI50.

Results and discussion. The results of the meta-analysis indicated a greater effectiveness of bDMARDs and iJAK compared with placebo in terms of the frequency of achieving ASAS 20/40, BASDAI 50 criteria. From an economic point of view, compared with the reference (minimum) value (ETC biosimilar, Erelzi®), the difference in the treatment cost of 1 patient with AS during the year varied widely (from +4.22 to +40.29%) and depended on the selected therapy option. At the same time, UPA 15 mg was characterized by the lowest cost of a course of treatment in the first year among original drugs. Among the original drugs, the lowest CpR values before reaching the ASAS20 criterion were in ADA (380,986.58 rubles), ETC (426,868.81 rubles), GLM (559,619.28 rubles) and UPA 15 mg (582,003.89 rub.), according to the ASAS40 criterion — for ADA (534,518.49 rubles), ETC (726,347.45 rubles) and UPA 15 mg (557,753.73 rubles), according to the BASDAI50 criterion — for ADA (488,911.11 rubles), ETC (636,386.99 rubles) and UPA 15 mg (640,204.28 rubles).

Conclusion. The study confirmed the clinical and economic feasibility of using various options for treatment of AS in real practice, including bDMARDs and iJAK. At the same time, the use of original drugs is not always associated with significant costs per 1 patient who responded to treatment. The creation of full-fledged patient registries will make it possible to introduce a system for monitoring clinical outcomes depending on the chosen treatment strategy, as well as smooth out the assumptions and limitations that are used in the study of the clinical and economic aspects of medical technologies, which will save resources and increase the availability of drugs for patients with rheumatic diseases.

Keywords: ankylosing spondylitis; clinical and economic assessment; costs per responding patient.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Ivakhnenko OI, Dubinina TV, Korotaeva TV, Lila A.M. Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(4):46–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-46-56

По данным исследования глобального бремени болезней, в мире 1,7 млрд человек страдают заболеваниями опорно-двигательного аппарата [1]. Медико-социальное бремя ревматических заболеваний (РЗ) связано не только с высокими расходами системы здравоохранения, государства и общества в целом, но и со значимым влиянием на качество жизни пациентов [2].

Анкилозирующий спондилит (АС) входит в триаду наиболее распространенных воспалительных РЗ [3]. Последствия АС могут быть сопоставимы с исходами ревматоидного артрита [4, 5]. В 2019 г., по оценкам экспертов, экономическое бремя АС в Российской Федерации составляло 21,9 млрд руб., или в расчете на 1 пациента — 395,5 тыс. руб., причем основную долю формировали потери

ВВП, связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности социально активного населения. Расходы на лекарственные препараты (ЛП) равнялись 8,2%, из них 5,8% приходилось на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [6].

В зарубежных и отечественных исследованиях показано положительное влияние ГИБП на потребление ресурсов системы здравоохранения [6–8]. В использовании данной группы препаратов нуждаются около 15% пациентов с АС, при этом полное обеспечение потребности в ГИБП позволит снизить не прямые экономические издержки [6].

Несмотря на появления инновационных методов терапии, эксперты относят лечение АС к одной из сложных проблем ревматологии [9]. Частота применения таргетных препаратов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Критерии включения в анализ исследований, отобранных в ходе систематического поиска
Table 1. Criteria for inclusion in the analysis of studies identified by a systematic search

Параметр	Признак соответствия критериям включения	Признак несоответствия критериям включения
Популяция	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС, независимо от опыта применения ГИБП	Пациенты > 64 лет. Несоответствие диагноза указанному в критериях отбора
Вмешательство (препарат сравнения)	Плацебо или препараты сравнения — АДА, ГЛМ, ИКСЕ, СЕК, ТОФА, ЦЗП, УПА	Несравнимый дизайн исследований. Иные препараты сравнения и медицинские технологии, не соответствующие цели обзора
Дизайн исследования	РКИ II/III фазы, включающие альтернативы, выбранные для анализа	Исследования, не соответствующие критериям отбора, несравнимые исследования, обсервационные исследования
Исходы	Доля больных, достигших ASAS20/40, BASDAI50	Иные исходы. Отсутствие сведений о выбранных конечных точках

Примечание. ASAS — Assessment of SpondyloArthritis International Society; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

в текущей клинической практике не соответствует реальной потребности [10]. Вместе с тем для реализации концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) их назначение необходимо увеличивать. В соответствии с клиническими рекомендациями применение ГИБП при АС показано при высокой активности заболевания и неэффективности или непереносимости предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а в случае наличия периферических артритов их назначают в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или локальными глюкокортикоидами [11].

Одним из важных аспектов доступности современных методов лечения является выбор оптимальной для пациента терапии с учетом ее клинико-экономических характеристик. В связи с этим представляется целесообразным оценивать экономические последствия использования дорогостоящих препаратов при оказании медицинской помощи пациентам с АС.

Цель работы — клинико-экономическая оценка применения ГИБП и таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) при АС.

Пациенты и методы. Выбор препаратов сравнения осуществлялся на основании анализа клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при АС. Зарегистрированные показания, схемы назначения препаратов (способ введения, доза) были определены на основании инструкций по их медицинскому применению. Исходя из принятого алгоритма, к технологиям сравнения для дальнейшего анализа были отнесены: адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), этанерцепт (ЭТЦ).

Эффективность и безопасность ГИБП и тсБПВП, включенных в исследование, оценивались по результатам систематического поиска и анализа данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности их применения.

В качестве источников информации при проведении систематического поиска использовались база данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), сведения, размещенные в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (clinicaltrials.gov), Кокрановская библиотека (<https://www.cochranelibrary.com/>). Рассматривались любые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) III фазы

препаратов, которые применяются для лечения активного АС у взрослых (возраст ≥ 18) в качестве исследуемого лечения по сравнению с плацебо или с другим активным препаратом. Временной горизонт поиска не ограничивался. При проведении систематического поиска учитывались ограничения по языку и формату научных публикаций: язык публикаций — английский, доступные полнотекстовые версии статей. Исследования исключались из дальнейшего анализа, если они не соответствовали заданным критериям систематического поиска и отбора публикаций. Критерии отбора исследований приведены в табл. 1.

В результате систематического поиска не выявлено опубликованных результатов прямых РКИ, в которых бы сравнивались все выбранные ЛП. В связи с этим был проведен собственный метаанализ по методике Cochrane [12]. Для метаанализа было отобрано 8 исследований [13–18], краткая характеристика которых приведена в табл. 2.

Подготовка данных для анализа проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel. В качестве целевой популяции рассматривались взрослые пациенты с активным АС, ранее не имевшие опыта лечения ГИБП. Определение методологического качества исследований было основано на оценке риска систематических и случайных ошибок в РКИ, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества [21]. Для каждого исследования, включенного в анализ, был определен уровень доказательности, а для совокупности исследований — уровень убедительности доказательств по соответствующим шкалам. Статистическая неоднородность исследований оценивалась с помощью Q-теста на основе χ^2 и I^2 : $p > 0,100$ и $I^2 < 25$ указывали на отсутствие существенной неоднородности исследований, I^2 в диапазоне от 25 до 50% — на умеренную неоднородность.

Результаты обобщенных точечных оценок эффекта были выражены в качестве бинарного исхода — отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan 5.4. Достоверность обобщенных точечных оценок эффекта определялась в соответствии с Z-тестом; при этом $p < 0,05$ считали статистически значимым.

При проведении анализа чувствительности в каждом цикле исключалось по одному исследованию, что позволяло оценить влияние отдельных наборов данных на обобщенные точечные оценки.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Исследования, включенные в метаанализ
Table 2. Studies included in the meta-analysis

Исследование	Дизайн исследования/ характеристика целевой популяции пациентов	Технология сравнения	Конечные исходы
D. van der Heijde и соавт., 2006 [13]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4) с неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью. В исследование не включались пациенты, имевшие опыт лечения ГИБП. В исследование рандомизировано 315 пациентов	АДА 40 мг (n=208) vs плацебо (n=107)	Первичная конечная точка: оценка ASAS20 на 12-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS40, BASDAI50
R.D. Inman и соавт., 2008 [14]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов по географическому региону и уровню СРБ. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4), не имевшие опыта лечения ГИБП. В исследование рандомизировано 356 пациентов	ГЛМ 50 мг (n=138) или 100 мг (n=140) vs плацебо (n=78)	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 14-й неделе лечения
D. van der Heijde и соавт., 2018 [15]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое с активным контролем и плацебо-контролируемое исследование III фазы (COAST-V). Стратификация пациентов по географическому региону и уровню СРБ. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4), не имевшие опыта лечения ГИБП. В исследование рандомизирован 341 пациент	ИКСЕ 80 мг Q2W (n=83) или Q4W (n=81) vs плацебо (n=87), АДА vs плацебо	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS20, BASDAI50
K. Pavelka и соавт., 2017 [16]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование III фазы (MEASURE 3). Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов в зависимости от опыта лечения ГИБП. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4). В исследование рандомизировано 226 пациентов	СЕК150 мг (n=74) или 300 мг (n=76) vs плацебо (n=76)	Первичная конечная точка: оценка ASAS20 на 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS40, BASDAI50
A. Deodhar и соавт., 2021 [17]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов в зависимости от опыта лечения ГИБП (80% пациентов ранее не получали ГИБП). Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4). В исследование рандомизировано 270 пациентов	ТОФА 5 мг (n=133) vs плацебо (n=136)	Первичная конечная точка: оценка ASAS20 на 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS40, BASDAI50
Deodhar A. и соавт., 2022 [18]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование II/III фазы (SELECT-AXIS). Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов по географическому региону и уровню СРБ. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4) с неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью. В исследование не включались пациенты, имевшие опыт лечения ГИБП или иЈАК. В исследование рандомизировано 187 пациентов	УПА 15 мг (n=93) мг vs плацебо (n=94)	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 14-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS20, BASDAI50
R. Landewe и соавт., 2014 [19]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование III фазы (nRAPIDaxSpA). Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов по географическому региону, наличию опыта лечения ГИБП. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4) с неадекватным ответом на предшествующую терапию. В исследование рандомизировано 325 пациентов	ЦЗП 200 мг Q2W (n=111) или 400 мг Q4W (n=107) vs плацебо (n=107)	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 12-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS20, BASDAI50
M. Doudagos и соавт., 2012 [20]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (SPINE study). Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС. В исследование рандомизировано 82 пациента	ЭТЦ 50 мг (n=38) vs плацебо (n=39)	Вторичные конечные точки: оценка ASAS20/40, BASDAI50 на 12-й неделе лечения

Примечание. IWRS — Interactive Web Response Systems; Q2W — каждые 2 нед; Q4W — каждые 4 нед; иЈАК — ингибиторы Јанус-киназ.

Анализ экономических последствий применения ГИБП и тсБПВП для лечения АС проведен только с учетом медикаментозной терапии. Затраты на лекарственную терапию для рассматриваемых препаратов рассчитывались исходя из временного горизонта исследования и зарегистрированных предельных отпускных цен производителя с учетом налога на добавленную стоимость, установленного законодательством

Российской Федерации, равного 10%. В качестве источника информации о ценах на препараты использованы сведения реестра зарегистрированных предельных цен производителя. Расчет затрат выполнялся с учетом наличия воспроизведенных ЛП. Стоимость курса лечения в 1-й год рассчитывалась на 52 нед терапии. Для расчета стоимости курса лечения до достижения первичной конечной точки учитывались данные о

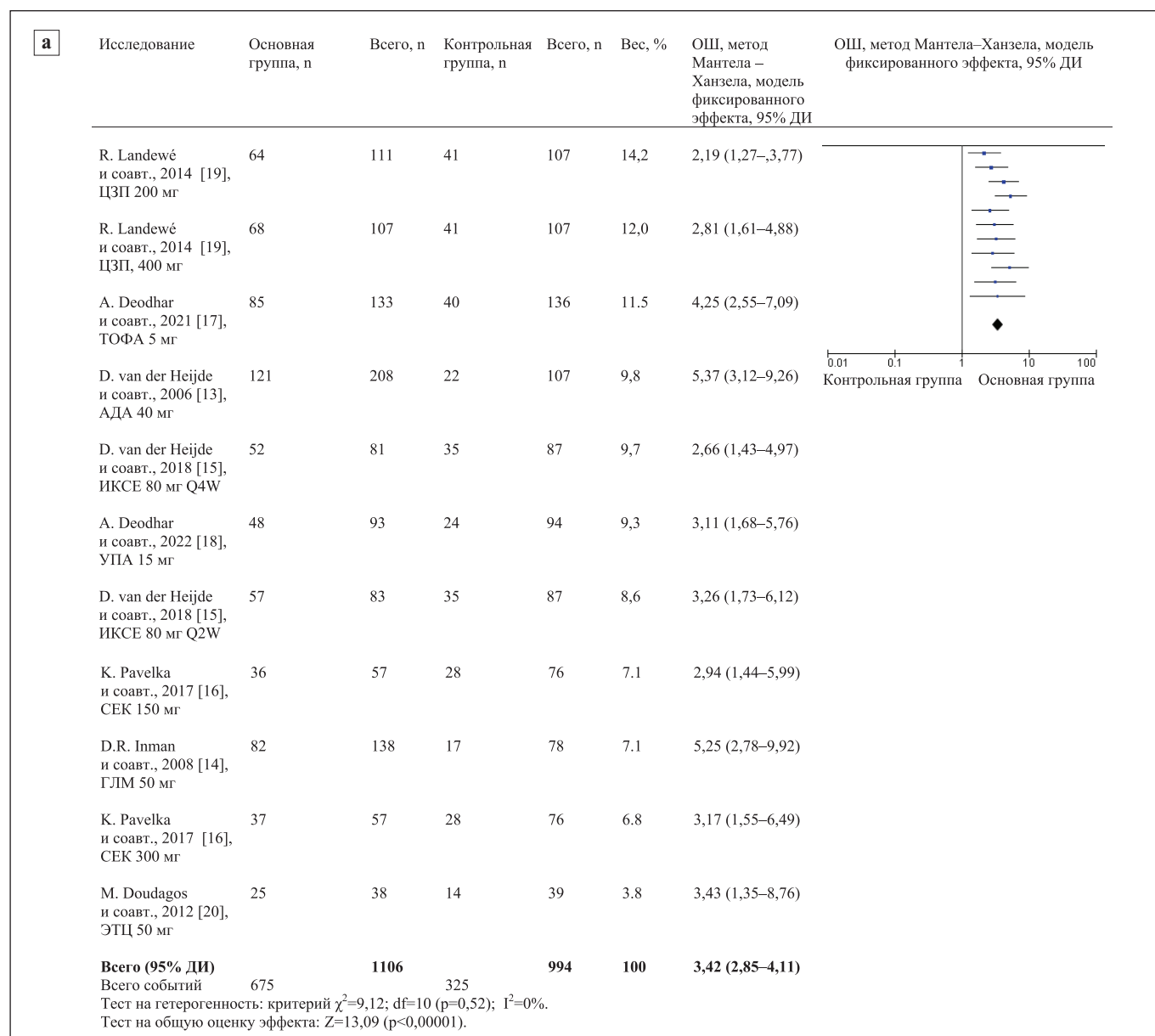


Рис. 1. Клиническая эффективность ГИБП и тсБПВП в сравнении с плацебо по достижению критериев ASAS20 (a), ASAS40 (б) и BASDAI50 (в) у пациентов с АС

Fig. 1. Clinical efficacy of bDMARDs and tsDMARDs compared with placebo in achieving ASAS20 (a), ASAS40 (b) and BASDAI50 (c) criteria in patients with AS

длительности терапии из соответствующих РКИ [13–20]. При проведении расчетов было принято допущение, что показатели эффективности воспроизведенных аналогов соответствуют показателям эффективности оригинальных молекул.

Для клинко-экономической оценки применения ГИБП и тсБПВП был вычислен показатель минимизации затрат. В качестве критерия клинко-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет также оценивался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на лечение (cost per responder, CpR), который был рассчитан исходя из затрат на терапию АС к моменту достижения ответа по критериям ASAS20/40 и BASDAI50 [22].

Результаты. Результаты метаанализа плацебо-контролируемых РКИ свидетельствуют о большей эффективности ГИБП и иJAK (рис. 1, а–в) по сравнению с плацебо по частоте достижения критериев ASAS20/40, BASDAI50. Для ASAS20 ОШ – 3,42; 95% ДИ – от 2,85 до 4,11; $I^2=0\%$; $p=0,52$, модель фиксированного эффекта; для ASAS40 ОШ – 3,86; 95% ДИ – от 3,11 до 4,79; $I^2=0\%$; $p=0,56$, модель фиксированного эффекта; для BASDAI50 ОШ – 3,63; 95% ДИ – от 2,89 до 4,56; $I^2=0\%$; $p=0,49$, модель фиксированного эффекта.

Данные метаанализа показали отсутствие различий в эффективности между ГИБП и тсБПВП, включенными в анализ, по частоте достижения критериев ASAS20/40 и BASDAI50 при лечении АС.

6

Исследование	Основная группа, n	Всего, n	Контрольная группа, n	Всего, n	Вес, %	ОШ, метод Мантела–Ханзела, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	ОШ, метод Мантела–Ханзела, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ
A. Deodhar и соавт., 2022 [18], УПА 15 мг	42	93	21	94	13,0	2,86 (1,52–5,40)	
D. van der Heijde и соавт., 2006 [13], АДА 40 мг	83	208	14	107	12,6	4,41 (2,36–8,25)	
R. Landewé и соавт., 2014 [19], ЦЗП 200 мг	48	111	19	107	12,5	3,53 (1,89–6,57)	
A. Deodhar и соавт., 2021 [17], ТОФА 5 мг	54	133	17	136	11,4	4,78 (2,59–8,85)	
D. van der Heijde и соавт., 2018 [15], ИКСЕ 80 мг Q4W	39	81	16	87	9,1	4,12 (2,05–8,26)	
R. Landewé и соавт., 2014 [19], ЦЗП 400 мг	62	107	19	107	9,1	6,38 (3,41–11,95)	
K. Pavelka и соавт., 2017 [16], СЕК 150 мг	25	57	14	59	8,8	2,51 (1,13–5,57)	
K. Pavelka и соавт., 2017 [16], СЕК 300 мг	25	57	14	59	8,8	2,51 (1,13–5,57)	
D. van der Heijde и соавт., 2018 [15], ИКСЕ 80 мг Q2W	43	83	16	87	8,6	4,77 (2,39–9,53)	
M. Doudagos и соавт., 2012 [20], ЭТЦ 50 мг	17	38	10	39	6,2	2,35 (0,90–6,14)	
Всего (95% ДИ)	438	968	160	882	100	3,86 (3,11–4,79)	

Всего событий $\chi^2=7,71$; $df=9$ ($p=0,56$); $I^2=0\%$.
Тест на гетерогенность: критерий $\chi^2=7,71$; $df=9$ ($p=0,56$); $I^2=0\%$.
Тест на общую оценку эффекта: $Z=12,27$ ($p<0,00001$).

Рис. 1. Клиническая эффективность ГИБП и тсБПВП в сравнении с плацебо по достижению критериев ASAS20 (a), ASAS40 (b) и BASDAI50 (в) у пациентов с АС

Fig. 1. Clinical efficacy of bDMATDs and tsDMARDs compared with placebo in achieving ASAS20 (a), ASAS40 (b) and BASDAI50 (c) criteria in patients with AS

Сравнительная стоимость курсов лечения 1 пациента в год внутри фармакотерапевтических групп (ФТГ) ГИБП и тсБПВП представлена на рис. 2.

В ФТГ ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ17) меньшие затраты приходились на лечение СЕК 150 мг, разница в стоимости по сравнению с ИКСЕ составила 16,04%. Однако в случае увеличения дозы СЕК до 300 мг расходы на лечение на 1 пациента в течение года были выше на 40,45% по сравнению с таковыми при назначении ИКСЕ. Затраты на лечение 1 пациента при использовании УПА и ТОФА были практически сопоставимы: стоимость последнего выше на 5%. Курс лечения оригинальными ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) по сравнению с биосимиляром ЭТЦ (Эрелзи®) был ожидаемо дороже, разница в затратах варьировалась от 25 до 40% в зависимости от ЛП.

За референсное значение была принята стоимость годового курса лечения АС биосимиляром ЭТЦ (446 829,81 руб.), при этом расходы на лекарственную терапию были проранжированы следующим образом:

– расходы на биосимиляры ЭТЦ (Этанерцепт ПСК®) и АДА (Далибра®) были выше референсного значения на 4,22 и 7,75% соответственно;

– наименьшими затраты на терапию оригинальными препаратами по сравнению с референсным значением оказались при использовании УПА (+18,3%), ТОФА (+22,39%) и Энбрела® (+25,67%).

Результаты клинко-экономической оценки (разница затрат в абсолютных показателях и процент отклонения в стоимости терапии АС между референсным значением и альтернативными вариантами лечения) представлены в табл. 3.

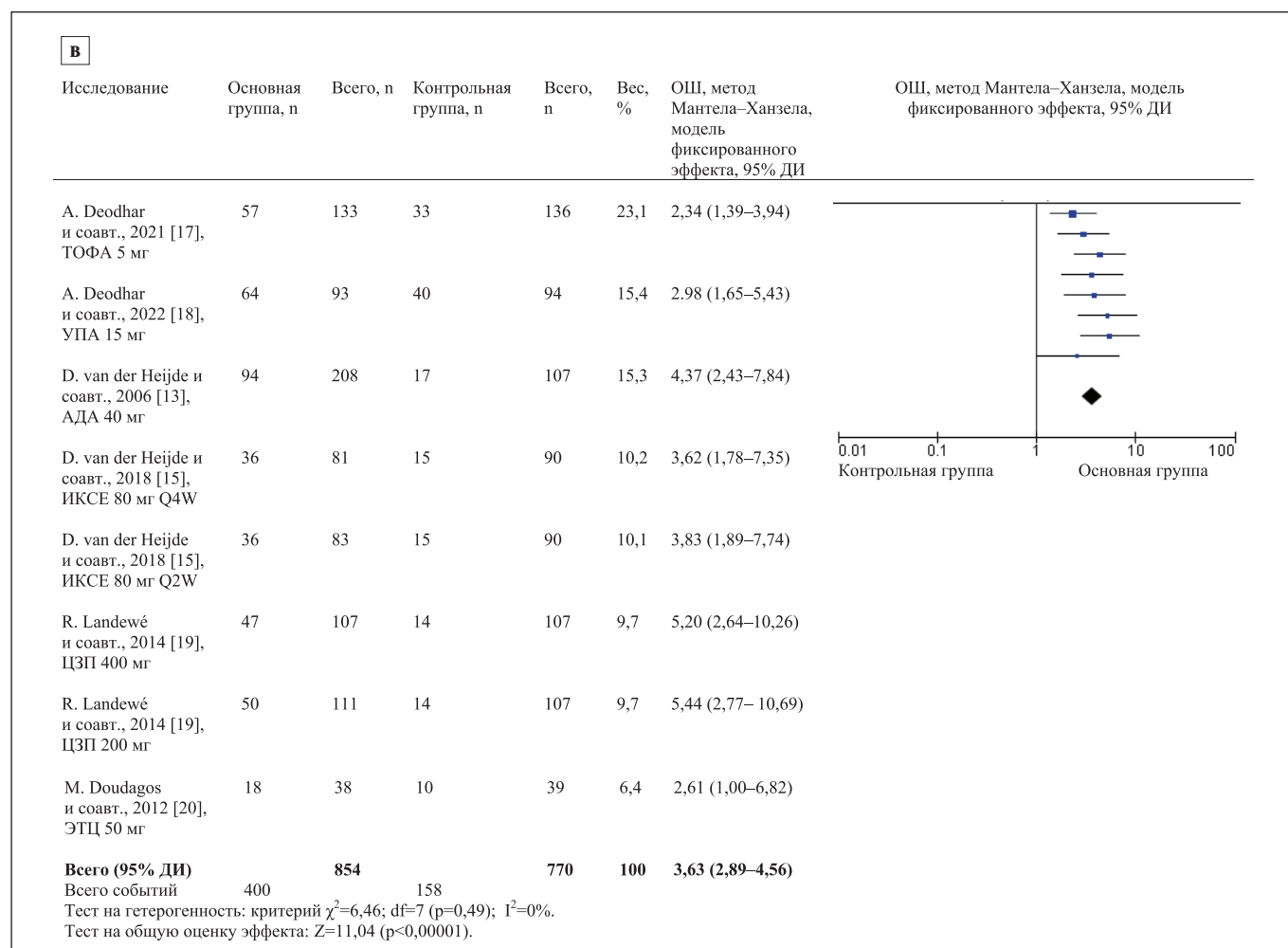


Рис. 1. Клиническая эффективность ГИБП и тсБПВП в сравнении с плацебо по достижению критериев ASAS20 (а), ASAS40 (б) и BASDAI50 (в) у пациентов с АС

Fig. 1. Clinical efficacy of bDMARDs and tsDMARDs compared with placebo in achieving ASAS20 (a), ASAS40 (b) and BASDAI50 (c) criteria in patients with AS

Разница в затратах на лечение АС варьировалась в широких пределах (от +4,22 до +40,29%) по сравнению с референсным значением в зависимости от выбранного варианта лечения. Среди оригинальных ЛП наименьшая стоимость курса лечения в год в расчете на 1 пациента была у УПА, затраты на ТОФА оказались выше на 5%, применение ЭТЦ и СЕК увеличит расходы бюджета на 9,03 и 4,06% соответственно по сравнению с УПА как наименьшим по стоимости оригинальным препаратом. При использовании оригинального АДА затраты возрастут на 11,8%, ГЛМ – на 20,66% и ЦЗП – на 26,92% в сравнении с УПА. Применение СЕК 300 мг будет дороже на 52,03%, чем терапия УПА.

Помимо разницы в затратах и процента отклонения в затратах, для экономической оценки целесообразности использования альтернативных вариантов лечения АС также был рассчитан показатель СрР, позволяющий определить эффективность терапии в контексте затрат на 1 пациента, ответившего на лечение. Расчет СрР осуществлялся исходя из среднего числа больных, которых необходимо пролечить для достижения конкретного бла-

гоприятного (или предотвращения неблагоприятного) исхода у 1 пациента в заданный промежуток времени (Number Needed to Treat, NNT). С математической точки зрения показатель NNT эквивалентен обратному значению снижения абсолютного риска (Absolute Risk Reduction, ARR) и, как и ARR, отражает эффективность лечения, поскольку включает как исходный риск без терапии, так и снижение риска на фоне терапии. Показатель NNT переводит в конкретные значения те ресурсы, которые необходимо затратить, чтобы достичь цели лечения. Данный подход позволяет сравнивать ресурсы, израсходованные для достижения поставленных целей лечения у больных в рамках одного или разных заболеваний [23]. Наряду с традиционными показателями фармакоэкономической оценки NNT помогает клиницистам лучше понимать и применять на практике результаты клинико-экономических исследований [24]. В табл. 4 приведены результаты оценки СрР и NNT. Показатели СрР для ФТГ представлены на рис. 3.

Исходя из полученных результатов, в ФТГ и ФНО α показатели СрР для оригинальных ЛП АДА и ЭТЦ незначи-

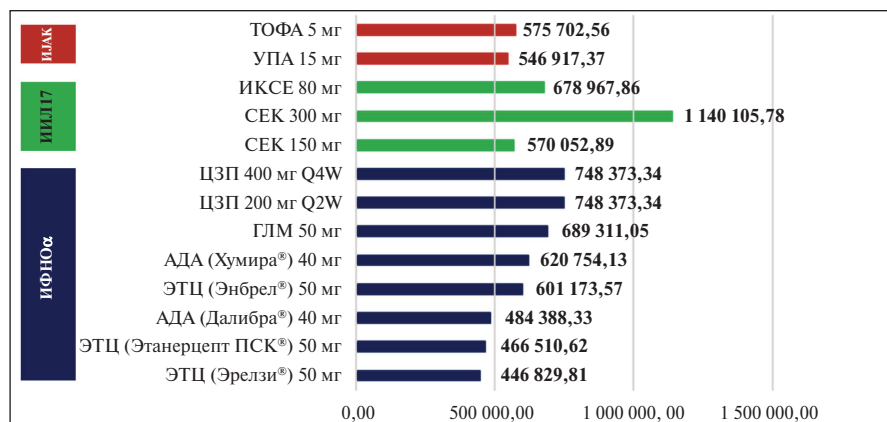


Рис. 2. Стоимость курса лечения в 1-й год в расчете на 1 пациента с АС в ФТГ ГИБП и иJAK, руб.

Fig. 2. The cost of a course of treatment in the first year per 1 patient with AS within pharmacotherapeutic group of bDMARDs and iJAK, rub.

Таблица 3. Клинико-экономическая оценка применения различных вариантов терапии АС
Table 3. Clinical and economic evaluation of the use of various options for the treatment of AS

ФТГ	ЛП	Стоимость затрат на терапию в год, руб.	Разница в затратах, руб.	Разница в затратах, %
ИФНОα	АДА (Хумира®) 40 мг	620 754,13	+173 924,32	+28,02
	АДА (Далибра®) 40 мг	484 388,33	+37 558,52	+7,75
	ГЛМ 50 мг	689 311,05	+242 481,24	+35,18
	ЦЗП 200 мг Q2W	748 373,34	+301 543,53	+40,29
	ЦЗП 400 мг Q4W	748 373,34	+301 543,53	+40,29
	ЭТЦ (Энбрел®) 50 мг	601 173,57	+154 343,76	+25,67
	ЭТЦ (Этанерцепт ПСК®) 50 мг	466 510,62	+19 680,80	+4,22
	ЭТЦ (Эрелзи®) 50 мг	446 829,81	Референсное значение	
ИИЛ17	ИКСЕ 80 мг	678 967,86	+232 138,05	+34,19
	СЕК 150 мг	570 052,89	+123 223,08	+21,62
	СЕК 300 мг	1 140 105,78	+693 275,97	+60,81
иJAK	ТОФА 5 мг	575 702,56	+128 872,74	+22,39
	УПА 15 мг	546 917,37	+100 087,56	+18,30

тельно превышали значения CrP для их воспроизведенных аналогов.

Значение CrP для достижения ASAS20 на фоне лечения ТОФА 5 мг было выше на 11,29% по сравнению с таковым УПА 15 мг, ASAS40 – на 11,52% и BASDAI50 – на 31,69%. Поскольку в расчетах для УПА 15 мг учитывалось дробное число упаковок, необходимых для проведения терапии в течение 14 нед (3,5 упаковки), был выполнен анализ чувствительности: показатель CrP рассчитан с учетом использования 4 упаковок препарата для достижения первичных точек. Анализ выявил, что стоимость 14 нед лечения УПА 15 мг составляет 168 282,27 руб., при этом значение CrP для достижения ASAS20/40 и BASDAI50 также было ниже на 1,38; 1,12 и 21,93% соответственно.

Показатели CrP для СЕК и ЦЗП оказались выше не только внутри ФТГ, но и в сравнении с расходами на 1 ответившего на лечение пациента при использовании других препаратов.

Обсуждение. В настоящем исследовании при расчетах использовались предельные зарегистрированные цены производителя на препараты, в то же время при осуществлении

закупок ЛП для обеспечения государственных и муниципальных нужд начальная максимальная цена контракта в значительной степени может отличаться. Следует также учитывать, что на значение NNT и, как следствие, на расходы системы здравоохранения оказывают влияние клинко-демографические характеристики целевой популяции пациентов, для которых рассчитываются показатели. Необходимо принимать во внимание и то, что не всегда результаты РКИ можно полностью экстраполировать на условия реальной клинической практики [25], что является ограничением данного исследования.

Проведенное исследование подтвердило клинко-экономическую целесообразность внедрения различных вариантов лечения АС с использованием ГИБП и иJAK в реальную практику. При этом применение оригинальных препаратов не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента.

С учетом существующих ограничений выбора оптимального сценария лечения АС, которые связаны в том числе с недостатком прямых сравнительных исследований различных ГИБП и иJAK между собой, важным инструментом, дающим информацию об относительной эффективности и безопасности альтернативных методов лечения, являются данные реальной клинической практики. Создание полноценных регистров пациентов позволит не только достоверно оценивать распространенность РЗ, но и внедрить

систему мониторинга клинических исходов в зависимости от выбранной стратегии лечения. Данные реальной практики также могут сгладить допущения и ограничения, которые используются при изучении клинко-экономических аспектов медицинских технологий, что будет способствовать оптимизации ресурсов и повышению доступности лекарственной помощи пациентам с РЗ.

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Данные метаанализа плацебо-контролируемых РКИ свидетельствуют о большей эффективности ГИБП и иJAK по сравнению с плацебо по частоте достижения ответа по критериям ASAS20/40, BASDAI50, что подтверждает необходимость расширения доступа пациентов к современным методам лечения.

2. Различий в эффективности между ГИБП и иJAK в отношении достижения критериев ASAS 20/40 и BASDAI50 по данным метаанализа не выявлено.

3. По сравнению с референсным значением (Эрелзи®) разница в затратах на лечение 1 пациента с АС в течение года варьируется в широких пределах (от +4,22 до +40,29%)

Таблица 4. Среднее число больных, которых необходимо пролечить до достижения ASAS20/40 и BASDAI50, и показатели затрат на 1 ответившего на лечение пациента в зависимости от выбранного варианта лечения AS
 Table 4. Mean number of patients required to be treated to achieve ASAS20/40 and BASDAI50 and cost per responder depending on the AS treatment option

ЛП	Период наблюдения и оценки показателей клинической эффективности, нед*	Затраты на лекарственную терапию до достижения первичной конечной точки, руб.	Первичная конечная точка								
			ASAS20		ASAS40		BASDAI50				
			разница в эффективности по сравнению с плацебо	NNT**	CpR	разница в эффективности по сравнению с плацебо	NNT**	CpR	разница в эффективности по сравнению с плацебо	NNT**	CpR
АДА (Хумира®) 40 мг	12	143 250,95	0,38	3	380 986,58	0,27	4	534 518,49	0,29	3	488 911,11
АДА (Далибра®) 40 мг	12	111 781,92	0,38	3	297 292,35	0,27	4	417 096,73	0,29	3	381 508,27
ГЛМ 50 мг	14	212 095,71	0,38	3	559 619,28	—	—	—	—	—	—
ИКСЕ 80 мг Q2W	16	208 913,19	0,29	3	720 390,30	0,34	3	614 450,55	0,26	4	803 512,26
ИКСЕ 80 мг Q4W	16	208 913,19	0,24	4	870 471,62	0,30	3	696 377,29	0,25	4	835 652,75
СЕК 150 мг	16	266 024,68	0,21	5	1 248 942,17	0,28	4	936 706,63	—	—	—
СЕК 300 мг	16	532 049,36	0,24	4	2 244 934,03	0,30	3	1 773 497,88	—	—	—
ТОФА 5 мг	16	177 139,25	0,27	4	656 071,29	0,28	4	630 388,78	0,19	5	937 244,70
УПА 15 мг	14	147 246,98	0,25	4	582 003,89	0,26	4	557 753,73	0,23	4	640 204,28
ЦЗП 200 мг	12	249 457,78	0,19	5	1 285 864,85	0,25	4	982 117,24	0,32	3	784 458,43
ЦЗП 400 мг	12	249 457,78	0,25	4	985 999,13	0,31	3	809 927,86	0,31	3	812 566,06
ЭТЦ (Энбрел®) 50 мг	12	138 732,36	0,33	3	426 868,81	0,19	5	726 347,45	0,22	5	636 386,99
ЭТЦ (Этанерцепт ПСК®) 50 мг	12	107 656,30	0,33	3	331 250,14	0,19	5	563 645,53	0,22	5	493 836,22
ЭТЦ (Эрелзи®) 50 мг	12	103 114,57	0,33	3	317 275,61	0,19	5	539 866,87	0,22	5	473 002,62

*Длительность лечения до достижения конечных точек взята из соответствующих РКИ; **показатель NNT округлен до целого значения.

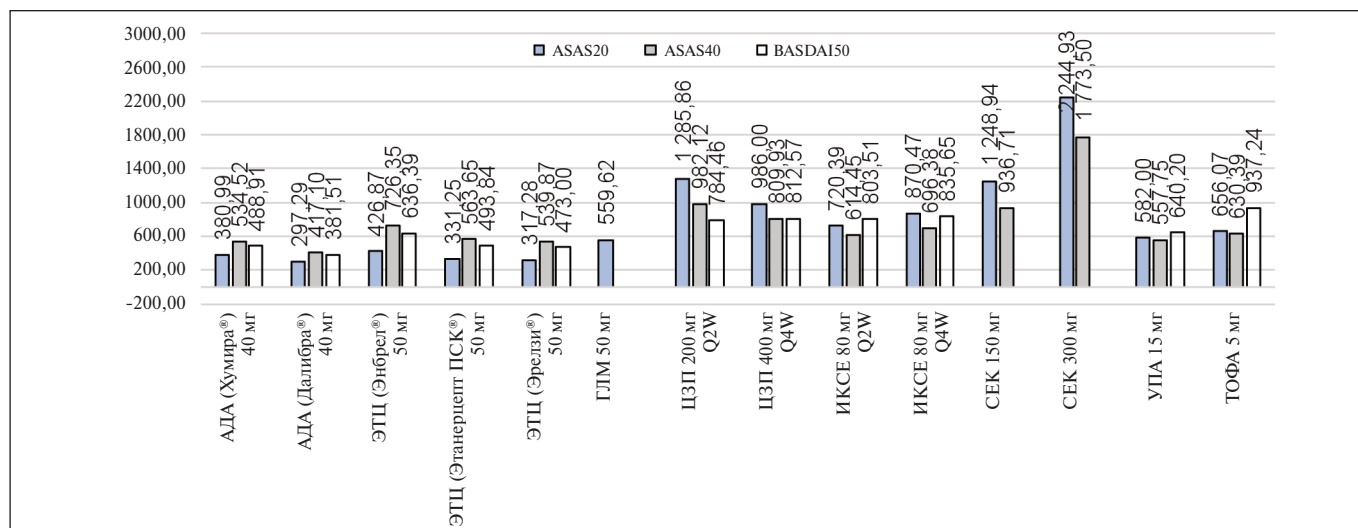


Рис. 3. Показатели затрат (в тыс. руб.) на 1 пациента с АС, ответившего на лечение, в зависимости от выбранного варианта терапии

Fig. 3. Cost indicators (in thousand rubles) per 1 patient with AS who responded to treatment, depending on the chosen therapy option

и зависит от выбранного варианта лечения. Среди оригинальных ЛП наименьшей стоимостью курса лечения в год в расчете на 1 пациента характеризуется УПА 15 мг.

4. В ФТГ и ФНОα показатели СрР для оригинальных ЛП АДА и ЭТЦ незначительно превышали значения СрР для их воспроизведенных аналогов. Показатели СрР для СЕК и ЦЗП были выше не только внутри ФТГ, но и в сравнении с расходами на 1 ответившего на лечение пациента при использовании других препаратов. По критерию BASDAI50 параметр СрР у УПА 15 мг был ниже на 21,93%, чем у ТОФА 5 мг. При расчете затрат на целое число упаковок раз-

ница между показателями СрР для достижения критериев ASAS20/40 между УПА 15 мг и ТОФА 5 мг была незначительной.

5. Среди оригинальных ЛП наименьшие показатели СрР для достижения критерия ASAS 20 были у АДА (380 986,58 руб.), ЭТЦ (426 868,81 руб.), ГЛМ (559 619,28 руб.) и УПА 15 мг (582 003,89 руб.); по критерию ASAS 40 – у АДА (534 518,49 руб.), ЭТЦ (726 347,45 руб.) и УПА 15 мг (557 753,73 руб.); по критерию BASDAI50 – у АДА (488 911,11 руб.), ЭТЦ (636 386,99 руб.) и УПА 15 мг (640 204,28 руб.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cieza A, Causey K, Kamenov K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):2006-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0. Epub 2020 Dec 1.
- Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015 Apr 8;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582.
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, et al. Comparative Disease Burden in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Axial Spondyloarthritis: Data from Two Corrona Registries. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4):529-42. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9. Epub 2019 Sep 16.
- Лила АМ, Дубинина ТВ, Древал РО и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(1):20-5. [Lila AM, Dubinina TV, Dreval RO, et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25
- Круглова ЛС, Хотко АА. Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии. Качественная клиническая практика. 2021;(1):46-55. [Kruglova LS, Khotko AA. Resource consumption and ability to work of patients against the background of the use of systemic therapy and genetically engineered biological therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2021;(1):46-55. (In Russ.)].
- Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Analysis of drug utilization and health care resource consumption in patients with psoriasis and psoriatic arthritis before and after treatment with biological therapies. *Biologics*. 2018 Nov 12;12:151-8. doi:10.2147/BTT.S168691. eCollection 2018.
- 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.
- Лила АМ, Древал РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-9.

- [Lila AM, Dreval' RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
11. Жильцов ИВ, Кундер ЕВ. Персонализированное лечение анкилозирующего спондилита. [Zhil'tsov IV, Kunder EV. Personalized treatment of ankylosing spondylitis.] <https://cyberleninka.ru/article/n/personalizirovannoe-lechenie-ankiloziruyuschego-spondilita>
12. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
13. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913.
14. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
15. Van der Heijde D, Cheng-Chung WJ, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
16. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 22;19(1):285. doi: 10.1186/s13075-017-1490-y.
17. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr 27;80(8):1004-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub ahead of print.
18. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jan;74(1):70-80. doi: 10.1002/art.41911. Epub 2021 Nov 12.
19. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231. Epub 2013 Sep 6.
20. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1687-96. doi: 10.1093/rheumatology/kes125.
21. https://handbook-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
22. Al Sawah S, Foster SA, Burge R, et al. Cost per additional responder for ixekizumab and other FDA-approved biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Med Econ*. 2017 Dec;20(12):1224-30. doi: 10.1080/13696998.2017.1362413. Epub 2017 Aug 22.
23. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment. *N Engl J Med*. 1988 Jun 30;318(26):1728-33. doi: 10.1056/NEJM198806303182605.
24. Garg V, Shen X, Cheng Y, et al. Use of number needed to treat in cost-effectiveness analyses. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):380-7. doi: 10.1345/aph.1R417. Epub 2013 Mar 5.
25. Филиппова АВ, Колбин АС. Соответствие результатов клинических исследований и реальной медицинской практики. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018;25(1):7-14. [Filippova AV, Kolbin AS. Compliance of clinical research results with real medical practice. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;25(1):7-14. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.05.2022/13.07.2022/17.07.2022

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.

Ивахненко О.И. <https://orcid.org/0000-0002-9483-3171>

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

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

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

Особенности течения инфекционного артрита у пациента с гипогаммаглобулинемией

Савченко Е.А.¹, Глазунов П.А.², Бунова С.С.^{2,3}, Жилыев Е.В.^{1,2,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²АО «Европейский Медицинский Центр», Москва; ³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;

³Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Гипогаммаглобулинемия — состояние, обусловленное низким уровнем иммуноглобулинов в сыворотке крови. Она может быть проявлением первичного иммунодефицита, характеризующегося нарушением продукции иммуноглобулинов, в частности общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН). Типичным клиническим признаком ОВИН являются различные инфекции тяжелого течения, среди которых нередки и инфекционные артриты. При этом клиническая картина инфекций может значительно отличаться от таковой у лиц с нормальным иммунным ответом, в том числе спектром возбудителей инфекционного артрита.

В статье описано клиническое наблюдение необычного течения инфекционного артрита у пациента с впервые выявленной гипогаммаглобулинемией. Особенности случая были длительное (более 1,5 лет) течение заболевания без развития септических осложнений, отсутствие повышения СОЭ и СРБ, рецидив артрита после 2-месячного курса антибактериальной терапии, а также наличие генерализованных отеков. Обсуждаются причины и диагностика, особенности инфекционных осложнений, в том числе инфекционных артритов, и вероятные причины отеочного синдрома при ОВИН.

Ключевые слова: гипогаммаглобулинемия; общая вариабельная иммунная недостаточность; инфекционный артрит; распространенный отек.

Контакты: Евгений Валерьевич Жилыев; zhilyayev@mail.ru

Для ссылки: Особенности течения инфекционного артрита у пациента с гипогаммаглобулинемией. Савченко ЕА, Глазунов ПА, Бунова СС, Жилыев ЕВ. Современная ревматология. 2022;16(4):57–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-57-62

The course of infectious arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia

Savchenko E.A.¹, Glazunov P.A.², Bunova S.S.^{2,3}, Zhilyaev E.V.^{1,2,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²JSC "European Medical Center", Moscow; ³Belgorod State National Research University, Belgorod; ⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹1, Ostrovitianov street, Moscow 117997, Russia; ²35, Shchepkina street, Moscow 129090, Russia;

³85, Pobedy street, Belgorod 308015, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya street, Moscow 125993, Russia

Hypogammaglobulinemia is a condition caused by low levels of immunoglobulins in the blood serum. It can be a manifestation of primary immunodeficiency, characterized by a violation of the production of immunoglobulins, in particular common variable immunodeficiency (CVID). A typical clinical sign of CVID is various severe infections, among which infectious arthritis is not uncommon. At the same time, the clinical picture of infections can differ significantly from that in individuals with a normal immune response, including the spectrum of infectious arthritis pathogens.

The article describes a clinical case of an unusual course of infectious arthritis in a patient with newly diagnosed hypogammaglobulinemia. The peculiar features of the case were a long (more than 1.5 years) course of the disease, without the development of septic complications, no increase in ESR and CRP, recurrence of arthritis after a 2-month course of antibiotic therapy, and the presence of generalized edema. The causes and diagnosis, features of infectious complications, including infectious arthritis, and probable causes of edematous syndrome in CVID are discussed.

Keywords: hypogammaglobulinemia; common variable immune deficiency; infectious arthritis; widespread edema.

Contact: Evgeniy Valerievich Zhilyaev; zhilyayev@mail.ru

For reference: Savchenko EA, Glazunov PA, Bunova SS, Zhilyaev EV. The course of infectious arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):57–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-57-62

Гипогаммаглобулинемия — состояние, характеризующееся низким уровнем гамма-глобулинов (<5 г/л) и снижением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Хотя этиологические факторы, вызывающие гипогаммаглобулинемию, разнообразны, последствия иммунодефицита во многом схожи: нарушения иммунного ответа на широкий ряд инфекций, что может приводить к их частому возникновению, резистентности к лечению и необычному течению [1].

Приводим клиническое наблюдение необычного течения инфекций у пациента с первичной гипогаммаглобулинемией.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 60 лет, в августе 2021 г. обратился с жалобами на боль в коленных суставах (КС) и их припухание, возникающие преимущественно при движении, заставляющие

пользоваться костылями при ходьбе, выраженную деформацию КС (рис. 1).

Из анамнеза известно, что впервые боль в КС появилась в январе 2020 г. В марте того же года прошел курс кинезиотерапии, в результате чего было достигнуто временное уменьшение боли. В конце февраля 2021 г. после незначительной физической нагрузки отметил усиление боли в КС, появилась их припухлость, больше выраженная слева. Приблизительно в то же время пациент обратил внимание на X-образную деформацию нижних конечностей. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) КС (04.03.2021) выявлены субхондральный отек костного мозга в области мыщелков большеберцовых и бедренных костей, отек периартикулярных мышц, умеренный синовит, гипертрофия синовиальной оболочки, сужение суставных щелей, неровность поверхности хряща (рис. 2).

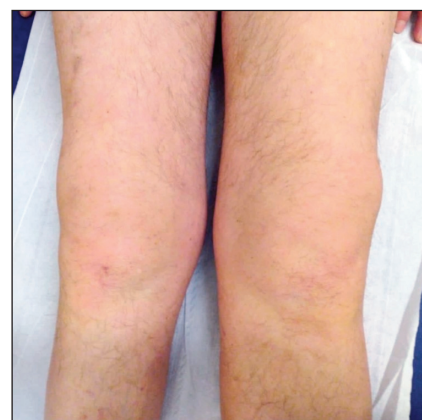


Рис. 1. КС пациента М.
Fig. 1. Knee joints of patient M.

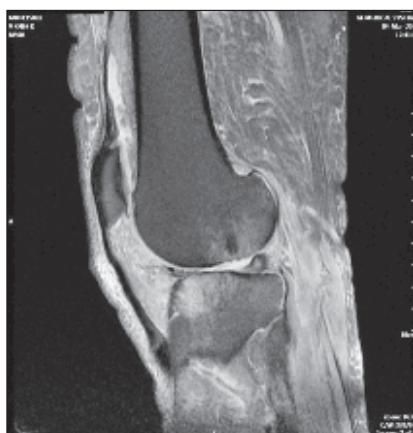


Рис. 2. МРТ правого КС пациента М. от 04.03.2021 г. (описание в тексте)
Fig. 2. MRI of the right knee of patient M. dated March 04.2021 (explanations in the text)

При диагностической пункции левого КС было получено 100 мл мутной жидкости. При посеве обнаружен *Streptococcus gordonii*, чувствительный ко всем тестируемым антибиотикам. Проведен курс лечения амоксициллином/клавулоном 1000 мг 2 раза в день в течение 2 мес с отчетливым улучшением — припухлость и боль в КС уменьшились.

В апреле 2021 г. на фоне субфебрильной температуры (до 37,6 °C) у пациента появились отеки нижних конечностей. При обследовании выявлена жидкость в брюшной и плевральных полостях. Также отмечалось снижение концентрации общего белка в крови при нормальном содержании альбумина, а позже — значительный дефицит IgA и IgG в крови (IgA — 0,91 г/л, IgG — 3,57 г/л). На фоне многократного введения альбумина отеки нижних конечностей уменьшились, асцит, гидроторакс разрешились.

В августе 2021 г. после незначительной травмы возобновилась боль в КС, усилилось их припухание. В анализах крови определялись повышение уровня ферритина при нормальном содержании СРБ, гипогаммаглобулинемия (табл. 1).

При электрофорезе белков сыворотки крови (26.08.2021) была выявлена картина, типичная для гипогаммаглобулинемии: нормальный уровень альбумина, α_1 , α_2 -глобулинов, β -глобулинов и резко сниженный уровень γ -глобулинов (рис. 3).

При повторной МРТ КС (29.08.2021) сохранялись зоны субхондрального отека в мыщелках бедренных и большеберцовых костей, синовит, утолщение синовиальной оболочки, уменьшение толщины и неровность поверхности суставных хрящей, отек периартикулярных мышц (рис. 4).

При проведении диагностической пункции (31.08.2021) из правого КС эвакуировано около 7 мл мутной желтоватой жидкости (рис. 5, а), из левого — около 10 мл прозрачной соломенно-желтой

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациента М.
Table 1. Results of laboratory tests of patient M.

Показатель	Референсное значение	26.08 2021 г.	06.09 2021 г.	27.09 2021 г.
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	4,0–8,8	6,8	5,6	7,2
Гемоглобин, г/л	126–172	120	122	136
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	4,0–5,5	3,20	3,54	3,96
СОЭ, мм/ч	2–20	5	3	2
Общий белок, г/л	66–83	67,1	62,8	63,1
Альбумин, г/л	35–52	50,6	50,0	43,73
Ферритин, мкг/л	20–250	812	681	729,9
СРБ, мг/л	0–5,0	1,04	2,3	2,18
γ -глобулин, г/л	6,4–15,4	4,0	—	—
IgA, г/л	1,01–6,45	—	1,02	1,43
IgG, г/л	5,4–18,22	—	4,42	7,15
IgM, г/л	0,22–2,4	—	0,52	1,20

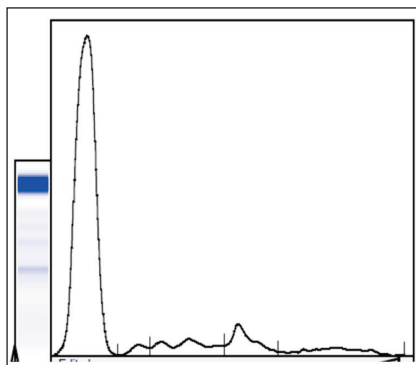


Рис. 3. Электрофореграмма белков сыворотки крови пациента М.

Fig. 3. Electropherogram of blood serum proteins of patient M.

жидкости низкой вязкости (рис. 5, б). При исследовании синовиальной жидкости в правом КС содержание лейкоцитов составило 6,2 тыс./мкл, доля нейтрофилов — 100%, выявлены грамположительные кокки. В жидкости из левого КС лейкоциты отсутствовали. В посеве синовиальной жидкости из обоих КС роста микроорганизмов не обнаружено.

На основании анамнеза и результатов обследования установлен диагноз: первичный иммунодефицит (общая вариабельная иммунная недостаточность). Осложнение: двусторонний инфекционный артрит КС.

Проведен курс лечения доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 2 мес. Также выполнено 2 инфузии по 35 г внутривенного иммуноглобулина с интервалом в неделю (доза рассчитана в соответствии с рекомендациями для заместительной терапии).

На фоне лечения через 1 мес боль в КС значительно уменьшилась (пациент мог ходить без костылей), их припухлость регрессировала до минимально определяемой. Отмечены повышение уровня общего белка, IgA, IgM, нормализация уровня IgG. Уровень ферритина сохранялся повышенным (см. табл. 1).

В ноябре 2021 г. пациент перенес COVID-19. После выписки из инфекционного стационара боли в КС не отмечал, генерализованный отек не рецидивировал, несмотря на прекращение инфузий альбумина.

Обсуждение. Гипогаμμαглобулинемия может быть проявлением как первичного иммунодефицита, протекающего с нарушением синтеза антител: общая вариабельная иммунная недостаточность, ОВИН (Common Variable Immune Deficiency, CVID; селективный дефицит IgA, сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия, или болезнь Брутона), так и другого заболевания. Вторичная гипогаμμαглобулинемия ассоциируется

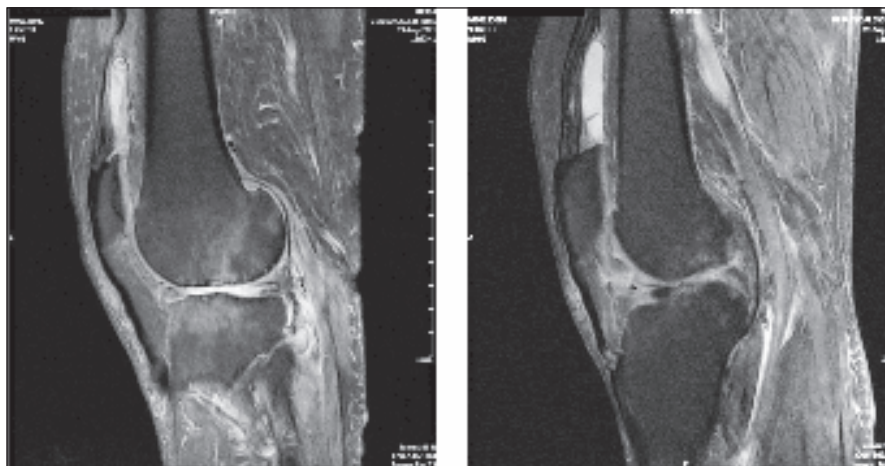


Рис. 4. МРТ правого и левого КС пациента М. от 29.08 2021 г. (описание в тексте)

Fig. 4. MRI of the right and left knees of patient M. dated August 29, 2021 (description in the text)

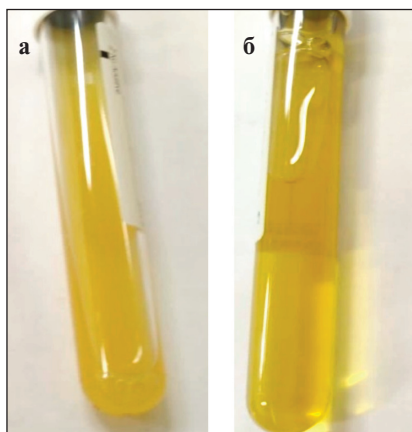


Рис. 5. Синовиальная жидкость пациента М., полученная при диагностической пункции: а — мутная желтоватая жидкость из правого КС; б — прозрачная соломенно-желтая жидкость из левого КС¹

Fig. 5. Synovial fluid of patient M., obtained by diagnostic puncture: a — obscure wish fluid from the right knee; b — transparent straw-yellow liquid from the left knee CS

с особенностями основного заболевания, например множественной миеломой, неходжкинскими лимфомами, лимфогранулематозом, острыми и хроническими лейкозами, и/или проводимой химиотерапией злокачественного новообразования, таргетной, иммуносупрессивной терапией [1]. В рамках первичного иммунодефицита у взрослых наиболее часто диагностируют группу заболеваний, относящихся к ОВИН [2]. На основании критериев Европейского общества по изучению иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies, ESID) и Панамериканской группы иммунодефицитов (Pan-American Group for Immunodeficiency, PAGID) диагноз ОВИН считают вероятным при значительном снижении (>2 стандартных отклонений от средних значений для соответствующей возрастной группы) 2 или 3 основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), возрасте пациента старше 2 лет, отсутствии изоагглютининов или недостаточном эффекте вакцинации и исключении других

определенных причин гипогаμμαглобулинемии [3].

Частота ОВИН в общей популяции в среднем составляет от 1:50 000 до 1:70 000. В европейской популяции ОВИН — наиболее часто встречающийся гуморальный иммунодефицит, с одинаковой частотой выявляющийся у мужчин и женщин. Для ОВИН характерны два возрастных пика заболеваемости: первый — между 6-м и 10-м годами жизни, второй — в интервале от 26 до 30 лет. При этом болезнь может быть диагностирована в любом возрасте [4].

Заподозрить у пациента ОВИН помогают клинические симптомы, обусловленные инфекциями и осложнениями иммунной дисрегуляции. Так, при ОВИН описаны разнообразные легочные поражения (лимфоцитарная интерстициальная пнев-

¹Цветные рисунки в этой статье представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 2. Инфекционные осложнения при ОВИН [2, 5–8]
Table 2. Infectious complications in CVID [2, 5–8]

Осложнение	Частота, среднее (95% ДИ)	Клинические особенности
Инфекции верхних дыхательных путей Пневмония Синуситы	59,0 (45,5–72,4) 67,7 (61,5–74,0) 57,6 (50,1–65,2)	Преобладающие возбудители: пневмококки, стрептококки, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , стафилококки, риновирусы, <i>Herpes zoster</i> , микоплазмы. Длительное течение, резистентность к обычной терапии, частое рецидивирование, после пневмоний нередко формирование бронхоэктазов, интерстициального поражения легких
Энтеропатия	36,3 (26,5–46,2)	Наиболее часто выявляемые патогены: <i>Giardia lamblia</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , сальмонеллы. Острая или хроническая диарея, мальабсорбция, выраженные электролитные нарушения
Инфекции кожи	17,1 (11,9–22,4)	Абсцесс, целлюлит, импетиго, экзема
Сепсис	7,3 (4,4–10,3)	Наиболее частый возбудитель – <i>Staphylococcus aureus</i>
Инфекционные артриты	5,0 (2,3–7,7)	Возбудители: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , микоплазмы и уреаплазмы. Длительное и рецидивирующее течение. Моноартрит или полиартрит, возможно поражение мелких суставов верхних и нижних конечностей

Примечание. Частота проявлений приведена по данным систематического обзора Н. Zainaldain и соавт. [7]. ДИ – доверительный интервал.

мония, фолликулярный бронхит, организуемая пневмония), гранулематозная болезнь различных локализаций, аутоиммунные заболевания (аутоиммунные цитопении, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, РА), различные лимфопролиферативные заболевания [4]. Однако еще чаще наблюдаются инфекции различных локализаций. Течение инфекционных процессов и спектр их возбудителей при ОВИН существенно отличаются от таковых у лиц с ненарушенным иммунитетом (табл. 2).

Наблюдаемые при ОВИН инфекционные осложнения чаще имеют бактериальную этиологию (41,7%), реже – вирусную (25,4%), паразитарную (18,8%) и грибковую (3,4%) [7].

Инфекционные артриты – нередкое проявление как ОВИН, так и гипогаммаглобулинемий другого происхождения. В исследованиях было показано, что на протяжении 20 лет наблюдения у каждого 4-го пациента с нарушенной продукцией иммуноглобулинов хотя бы раз регистрировался инфекционный артрит. Среди возбудителей преобладали *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, микоплазмы и уреаплазмы. При этом на два последних возбудителя приходилось 38% случаев, из них 25% – на микоплазмы (*M. hominis*, *M. fermentalis*, *M. arthritidis*, реже *M. pneumoniae*) [9].

При микоплазматических и уреаплазматических артритах обнаруживались деструктивные и дистрофические процессы в хрящах, синовиальной и костной ткани суставов с последующим прогрессированием и развитием анкилоза. Наиболее часто встречаются такие варианты течения артритов, как моноартрит и олигоартрит. Основными мишенями микоплазменного артрита являются крупные суставы конечностей (тазобедренные, КС, плечевые). Поражение грудино-ключичных и крестцово-подвздошных суставов встречается крайне редко. В исключительных случаях может развиваться дистальный полиартрит [10, 11].

Интересной особенностью микоплазменного артрита является наличие подкожных узелков, часто локализующихся в области локтевых суставов и предплечий, которые регрес-

сируют на фоне эффективного лечения. При наличии подкожных узелков и дистального полиартрита инфекционный артрит, вызванный микоплазмой, следует дифференцировать от РА. Необходимо отметить, что именно в связи с этими признаками ранее такие артриты ошибочно принимали за РА и ювенильный РА [9]. Для микоплазменных артритов характерно частое рецидивирование, так как микроорганизмы присутствуют не только в синовиальной жидкости пораженного сустава, но и в костном мозге. Это означает, что в организме образуется депо для персистенции микоплазм и источник эндогенной реинфекции [10]. При лабораторных исследованиях наблюдается умеренное воспаление. Синовиальная жидкость не имеет особых свойств, характерны признаки воспаления (количество лейкоцитов >50 тыс/мкл, доля нейтрофилов >75%), нечасто можно видеть ее помутнение [10, 11].

В приведенном клиническом наблюдении у пациента обнаружено значительное снижение концентрации двух основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG), что соответствует критериям ОВИН, предложенным ESID/PAGID (1999). Тщательное обследование позволило исключить вторичную гипогаммаглобулинемию: не выявлено признаков лимфопролиферативного заболевания, парапротеинемии, отсутствовал анамнез применения препаратов с иммуносупрессивным действием.

Развитие инфекционного артрита, продолжающегося более года, также присуще ОВИН. Диагноз установлен на основании воспалительного характера заболевания (боль в КС и их припухлость, повышенный уровень ферритина в сыворотке крови), типичной МРТ-картины (обширные области субхондрального отека костного мозга в мышечках бедренных и большеберцовых костей, синовит), данных исследования синовиальной жидкости (в правом КС – непрозрачный выпот с лейкоцитозом >6 тыс/мкл, долей нейтрофилов 100%, обнаружение грамположительных кокков), результатов терапии (стойкое купирование артрита на фоне лечения доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 2 мес и восполнение уровня циркулирующих антител после введения внутривенного иммуноглобулина).

В публикациях последних лет в рамках ОВИН предлагается выделять несколько фенотипов, различающихся как по клиническим проявлениям, так и по ряду иммунологических показателей [12]. В соответствии с критериями такого разделения описанный случай должен быть отнесен к фенотипу с преимущественно инфекционными проявлениями. В наблюдаемых исследованиях показано, что при этом варианте ОВИН жизненный прогноз относительно благоприятный и практически не отличается от такового в общей популяции [13].

При анализе периферической крови у больных инфекционным артритом в большинстве случаев выявляются лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и значительное повышение СОЭ. В отсутствие фоновых воспалительных заболеваний большое значение придается повышенному уровню СРБ [14]. В приведенном случае не наблюдалось увеличения уровней СРБ и СОЭ, что косвенно может указывать на микоплазменную этиологию артрита.

Кроме того, у больного на фоне гипопроотеинемии было зафиксировано появление отеков нижних конечностей, асцита, гидроторакса. Обращала на себя внимание также связь возникновения отеков с субфебрилитетом. Эти проявления разрешились на фоне многократного введения альбумина, при этом уровень альбумина в сыворотке крови оставался

нормальным на протяжении всего наблюдения. Также отеки перестали рецидивировать и после восполнения уровня иммуноглобулинов, что указывает на их связь с гипогаммаглобулинемией. Ранее указаний на отечный синдром при ОВИН, не связанный с гипоальбуминемией, мы не встречали.

Обращает на себя внимание сходство описанного отечного синдрома с клинической картиной генерализованной энтеровирусной инфекции, наблюдаемой у пациентов с гипогаммаглобулинемией на фоне лечения анти-В-клеточными препаратами [15]. У нашего больного исследование крови с использованием полимеразной цепной реакции присутствия энтеровируса не подтвердило. Однако представляется возможной роль другой вирусной инфекции в происхождении отечного синдрома.

Заключение. Приведенный клинический случай иллюстрирует особенности течения инфекционного артрита при гипогаммаглобулинемии, что немаловажно для дифференциальной диагностики артритов в практике ревматолога. Кроме того, в ходе наблюдения за больным стала очевидна необходимость включать в диагностический поиск инфекционный артрит при подтвержденной гипогаммаглобулинемии и подозревать гипогаммаглобулинемию у пациентов с необычно протекающим инфекционным артритом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Samson M, Audia S, Lakomy D, et al. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2011 May;78(3):241-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.016. Epub 2010 Oct 30.
- Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34. doi: 10.18176/jiaci.0388. Epub 2019 Feb 11.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999 Dec;93(3):190-7. doi: 10.1006/clim.1999.4799.
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:301-5. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.301.
- Fernandez Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbran A. Immunodeficiencia comun variable. Epidemiologia y manifestaciones clinicas en 69 pacientes. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):315-23.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019 Feb 8;10:33. doi: 10.3389/fimmu.2019.00033. eCollection 2019.
- Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, et al. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oman Med J*. 2020 Jul 30;35(4):e157. doi: 10.5001/omj.2020.64. eCollection 2020 Jul.
- Zarezaheh Mehrabadi A, Aghamohamadi N, Abolhassani H, et al. Comprehensive Assessment of Skin Disorders in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2022 Apr;42(3):653-64. doi: 10.1007/s10875-022-01211-x. Epub 2022 Jan 27.
- Bloom KA, Chung D, Cunningham-Rundles C. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul;20(4):480-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282fd6e70.
- Трякина ИП. Микоплазменные поражения легких, сердца, суставов. *Consilium Medicum*. 2013;15(12):46-51. [Tryakina IP. Mycoplasma lesions of the lungs, heart, joints. *Consilium Medicum*. 2013;15(12):46-51. (In Russ.)].
- Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine*. 2005 Dec;72(6):503-14. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.07.012.
- Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):277-86. doi: 10.1182/blood-2007-11-124545. Epub 2008 Mar 4.
- Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):709-27. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x. Epub 2009 Mar 30.
- Белов БС. Бактериальный (септический) артрит. Эффективная фармакотерапия. 2019;(15):46-52. [Belov BS. Bacterial (septic) arthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;(15):46-52. (In Russ.)].
- Кузьмина АВ, Логинов АВ, Жамбе-ев АА и др. Необычный лихорадочный синдром как специфическая форма протекания генерализованной энтеровирусной инфекции на фоне анти-В-клеточной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2021;(7):66-9. [Kuz'mina AV, Loginov AV, Zhambeev AA, et al. Unusual febrile syndrome as a specific form of generalized enterovirus infection against the background of anti-B-cell therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(7):66-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.05.2022/27.06.2022/4.07.2022

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.

Савченко Е.А. <https://orcid.org/000-0002-8286-0789>

Глазунов П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8236-645X>

Бунова С.С. <https://orcid.org/0000-0001-8430-6215>

Жиляев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией, у пациента с длительным стажем работы мраморщиком

Чинова А.А., Зацепина М.Н., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Моисеев С.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Системная склеродермия (ССД) — заболевание, характеризующееся васкулопатией, фиброзом кожи и внутренних органов и наиболее часто осложняющееся интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ). Заболеваемость ССД достигает 20 случаев на 1 млн населения в год, при этом изменения в легких обнаруживаются более чем у половины пациентов и отличаются быстрой нарастания фиброза, плохо контролируемой дыхательной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом.

Важно проследить особенности формирования и течения ИЗЛ и его связь с профессиональными вредностями у пациентов с диагнозом ССД. Пылевая патология органов дыхания (хронический пылевой бронхит и силикоз) наиболее характерны для людей с длительным стажем работы в отраслях горной промышленности. Силикоз у таких пациентов может сопровождаться ССД с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции, рестриктивных нарушений, а также поражением миокарда и развитием легочной гипертензии.

Ключевые слова: системная склеродермия; силикоз; кремний; синдром Рейно; интерстициальные заболевания легких; фиброз.

Контакты: Алина Александровна Чинова; tchinova.lina2012@yandex.ru

Для ссылки: Чинова АА, Зацепина МН, Пономарева ЛА и др. Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией, у пациента с длительным стажем работы мраморщиком. Современная ревматология. 2022;16(4):63–68.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-63-68

Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a patient with long-term employment as a marble worker

Chinova A.A., Zatsepina M.N., Ponomareva L.A., Popova E.N., Moiseev S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

8, Trubetskaya street, building 2, Moscow 119991, Russia

Systemic sclerosis (SSc) is a disease characterized by vasculopathy, fibrosis of the skin and internal organs, most often complicated by interstitial lung disease (ILD). The incidence of SSc reaches 20 cases per 1 million population per year, while changes in the lungs are found in more than half of patients and are characterized by a rapid increase in fibrosis, poorly controlled respiratory failure, and an unfavorable prognosis.

It is important to trace the features of the formation and course of ILD and its relationship with occupational hazards in patients diagnosed with SSc. Dust pathology of the respiratory organs (chronic dust bronchitis and silicosis) is most typical for people with long work experience in mining. Silicosis in these patients may be accompanied by SSc with rapid progression of bronchial obstruction, restrictive disorders, as well as myocardial involvement and the development of pulmonary hypertension.

Keywords: systemic sclerosis; silicosis; silica; Raynaud's syndrome; interstitial lung disease; fibrosis.

Contact: Alina Aleksandrovna Chinova; tchinova.lina2012@yandex.ru

For reference: Chinova AA, Zatsepina MN, Ponomareva LA, et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a patient with long-term employment as a marble worker. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):63–68.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-63-68

Системная склеродермия (ССД) — редкое заболевание, характеризующееся васкулопатией, фиброзом кожи и внутренних органов. ССД встречается относительно редко, ее частота колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год, чаще болеют женщины в возрасте 30–50 лет (соотношение женщин и мужчин — 7:1) [1, 2].

Патогенез ССД опосредован иммунными механизмами, инициирующими воспаление, а также развитие васкулопатии

с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованным фиброзом [3]. В зависимости от особенностей органных поражений выделяют *лимитированную форму ССД* с преимущественно кожными изменениями, феноменом Рейно, склеродактилией, CREST-синдромом и *диффузную форму* с тяжелым прогрессирующим поражением внутренних органов.

В патологический процесс могут вовлекаться все органы, в состав которых входит соединительная ткань, что опре-

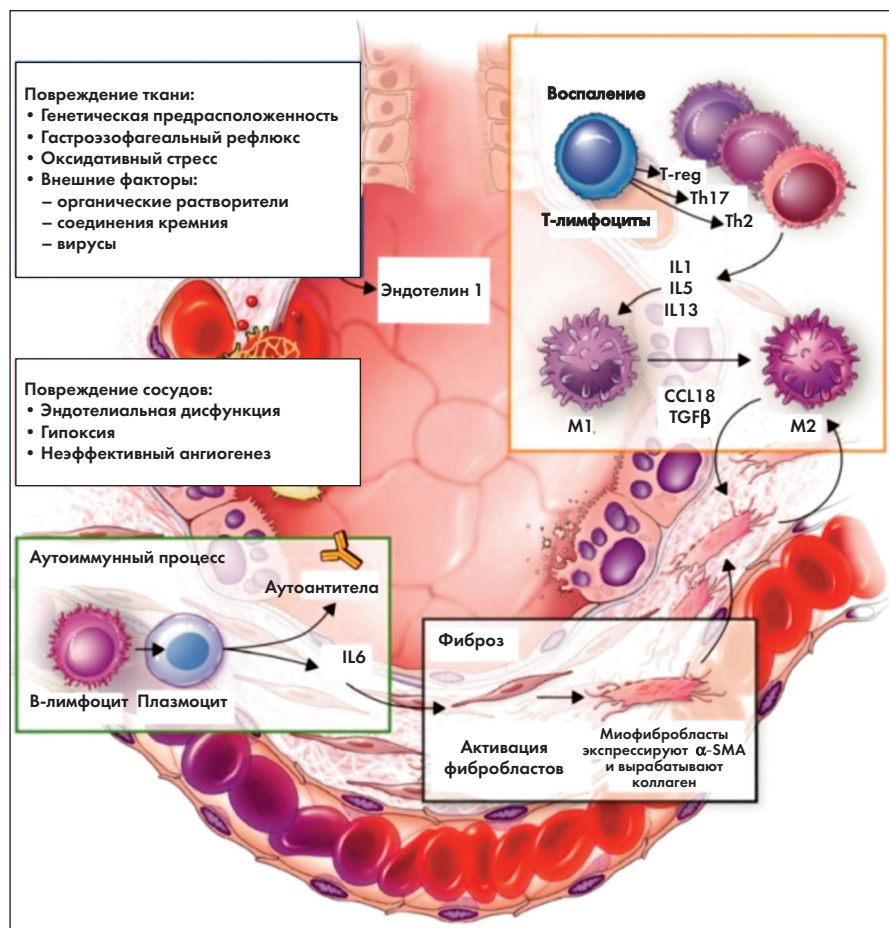


Рис. 1. Патогенез склеродермического силикоза [9]. IL — интерлейкин; T-reg — T-регуляторные клетки; CCL18 — хемокиновый лиганд 18; TGFβ — трансформирующий фактор роста β; M1 и M2 — макрофаги; α-SMA — α-актин гладких мышц

Fig. 1. Pathogenesis of scleroderma silicosis [9]. IL — interleukin; T-reg — T-regulatory cells; CCL18 — chemokine ligand 18; TGFβ — transforming growth factor beta; M1 and M2 — macrophages; α-SMA — smooth muscle alpha-actin

деляет многообразие и полиморфизм клинической картины ССД. В частности, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) при ССД (ИЗЛ-ССД) относится к наиболее частым осложнениям (изменения в легких обнаруживаются более чем у половины пациентов) и отличается быстротой нарастания фиброза и плохо контролируемой дыхательной недостаточностью. По разным данным, смертность при ИЗЛ-ССД превышает аналогичные показатели при ССД без ИЗЛ [4].

При лимитированной форме ССД поражаются лицо и кисти, при диффузной — еще и туловище и отмечается прогрессирующее течение.

К склеродермической группе болезней относятся:

1. ССД:

- диффузная;
- лимитированная, в том числе CREST-синдром (CREST-синдром, или синдром Тибержа–Вейссенбаха — это тип локализованной ССД, при котором наряду с кальцинозом кожи, феноменом Рейно, склеродактилией и телеангиэктазиями часто развивается гиперпигментация, особенно на участках кожи, подверженных солнечному освещению);

- перекрестная (overlap): ССД + дерматомиозит, ССД + ревматоидный артрит и др.;
- висцеральная;
- ювенильная.

2. Ограниченная (лимитированная) склеродермия:

- очаговая (бляшечная и генерализованная);
- линейная (типа «удара саблей», гемиформа).

3. Диффузный эозинофильный фасциит.

4. Склередема Бушке.

5. Мультифокальный фиброз (локализованный системный склероз).

6. Индуцированная склеродермия:

- химическая (кремниевая пыль, хлорвинил, органические растворители, лекарственная (блеомицин и др.);
- вибрационная (ассоциированная с вибрационной болезнью);
- иммунологическая («адьювантная болезнь», хроническая реакция отторжения трансплантата);
- паранеопластическая, или опухоль-ассоциированная.

7. Псевдосклеродермия:

- метаболическая;
- наследственная (порфирия, фе-нилкетонурия, прогерия, амилоидоз, синдромы Вернера и Ротмунда, склеромикседема и др.).

Этиология ССД не установлена.

Соединения кремния рассматриваются как вероятные триггеры патологических

изменений в виде микроангиопатии и фиброза. Известно, что вдыхание кремниевой пыли повышает вероятность возникновения диффузной формы ССД с ИЗЛ, а также способствует тяжелому течению заболевания [5, 6]. К факторам, влияющим на характер и степень выраженности реакции легочной ткани на минеральную пыль, относятся концентрация пыли, индивидуальная чувствительность, предрасположенность к возникновению фиброза и геометрические размеры частиц. Известно, что частицы размером 0,5–5 нм способны проникать в нижние отделы респираторного тракта и накапливаться в них [7]. Такой вариант развития ССД возможен у работников горной промышленности (шахтеры, гранитчики, мраморщики), контактирующих с высокими концентрациями соединений кремния, т. е. данная профессиональная группа подвержена повышенному риску ИЗЛ и ССД. Склеродермический силикоз у таких пациентов носит название синдрома Эразмуса. В первой публикации (1948), посвященной данному синдрому, силикоз рассматривался как единственно возможная форма пневмокониоза, сопровождающаяся гипертрофией и гиперсекрецией слизистой оболочки бронхов [8]. Однако системные проявления хронического воспаления пылевой этиологии не ограничиваются

склеродермией. В литературе описаны также синдром Колине–Каплана, так называемый ревматоидный силикоз, или силикоартрит, а также сочетание силикоза с системной красной волчанкой [9].

В сравнении с другими заболеваниями соединительной ткани распространенность синдрома Эразмуса невелика, имеются сообщения всего о нескольких таких пациентах. Известно, что при этом синдроме, в отличие от идиопатического варианта ССД, наблюдаются более частое поражение легких и наличие антител к Scl-70 [10].

Склеродермический силикоз встречается редко. Как и при других пневмокониозах, в патогенезе заболевания доказано участие иммунокомпетентных клеток, прежде всего специфически активированных пылевыми частицами макрофагов. В дальнейшем персистенция пылевого воздействия, а также межклеточное взаимодействие Т-лимфоцитов, макрофагов и фибробластов приводят к развитию фиброзирующего процесса, а также к вовлечению в общую цепь межклеточных реакций ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиальной систем. В результате ремоделирования капиллярного русла формируются изменения, характерные для склеродермии (рис. 1) [9].

Хроническое воспаление в интерстиции легких (альвеолит) и возникающий фиброз являются основными механизмами пневмокониоза. В начале воспалительного процесса частицы вдыхаемой пыли фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Макрофаги повреждаются и активируются с высвобождением цитотоксических или лизосомальных ферментов и воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 и др., которые способствуют возникновению альвеолита, повреждению эпителиальных клеток и выработке провоспалительных цитокинов. При этом функциональная активность макрофагов изменяется, что может способствовать возникновению аутоиммунного повреждения легких. Альвеолярные макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы являются основными клетками, определяющими формирование фиброзного рубца. Фиброзный процесс (репаративная и фиброзная фаза) протекает с участием ФНО α , ИЛ1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, стимулирующих пролиферацию пневмоцитов и фибробластов II типа, индуцирующих синтез фибронектина и коллагена (рис. 2).

Тяжесть течения, частота осложнений, высокая смертность при ССД определяют актуальность раннего выявления признаков поражения легких и своевременного назначения терапии.

Представляем наблюдение пациента с синдромом Эразмуса (кремний-индуцированной склеродермией), прогрессирующим на протяжении последних 2 лет.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 69 лет, поступил в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева в октябре 2021 г. с жалобой на одышку при умеренной физической нагрузке и малопродуктивный кашель.

Anamnesis vitae, особенности: в течение 48 лет работал мраморщиком, гранитчиком (контактировал с пылью, плиточным клеем, занимался сваркой, резал мрамор, гранит, имел контакт с древесной пылью во время работ по дереву). Вредные привычки (курение) отрицает.

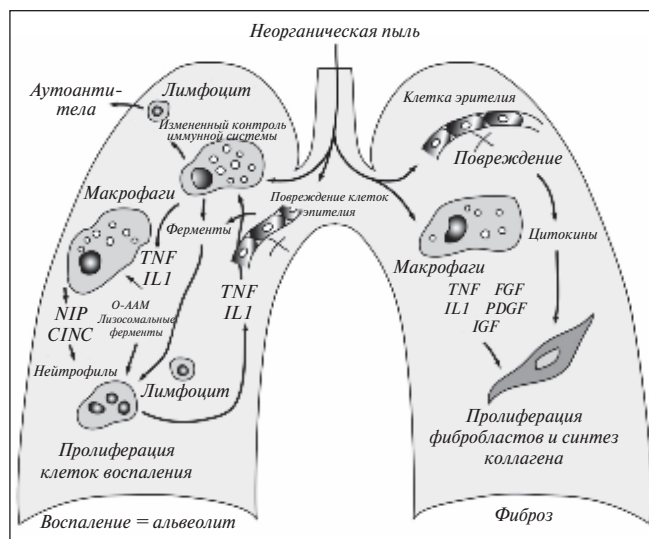


Рис. 2. Патогенетическая связь фиброза легочной ткани и силикоза.

NIP — неспецифическая интерстициальная пневмония; *CINC* — цитокин-индуцированный хемоаттрактант нейтрофилов; *O-AAM* — окисленные метаболиты арахидоновой кислоты; *FGF* — фактор роста фибробластов; *PDGF* — тромбоцитарный фактор роста; *IGF* — инсулиноподобный фактор роста

Fig. 2. Pathogenetic relationship between lung tissue fibrosis and silicosis. *NIP* — non-specific interstitial pneumonia; *CINC* — cytokine-induced neutrophil chemoattractant; *O-AAM* — oxidative arachidonic acid metabolites; *FGF* — fibroblast growth factor; *PDGF* — platelet-derived growth factor; *IGF* — insulin-like growth factor

Семейный анамнез: не отягощен.

Anamnesis morbi: 5 лет назад стала беспокоить синюшность IV–V пальцев левой кисти на холоде, а вскоре — всех пальцев верхних конечностей, нарастал отек пальцев.

Летом 2019 г. появилась нестабильность артериального давления (АД), максимальное АД в течение жизни — 160/110 мм рт. ст. Был госпитализирован в кардиоцентр по месту жительства, после выписки АД — 120–140/80–95 мм рт. ст., регулярная антигипертензивная терапия не проводилась. В августе 2019 г. во время пребывания в санатории возникло чувство жара, температура тела повысилась до 39,5 °С. После возвращения на работу отметил резкое снижение работоспособности, толерантности к физической нагрузке и одышку во время переноса тяжелых предметов, чего ранее не наблюдалось. Слабость и одышка нарастали, и пациент обратился в ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ им. М.В. Владимирского), где было выявлено повышение уровня *CENT-B*-антител (маркер CREST-синдрома). При компьютерной томографии (КТ) наблюдалось неполное разрешение острой двусторонней сегментарной пневмонии с реакцией внутригрудных лимфатических узлов. В верхней доле правого легкого рассеяны единичные кальцинаты (4–6 мм) на фоне ограниченного звездчатого фиброза, пневмосклероза. При консультации фтизиатра был исключен туберкулезный процесс. В ноябре 2019 г. пациент был госпитализирован в МОНИКИ им. М.В. Владимирского с диагнозом ССД, подострое течение, умеренной активности с поражением легких, фаланг пальцев (склеродактилия), микро-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Классификационные критерии ССД у пациента К.
Classification criteria for SSc in patient K.

Критерий	Наличие критерия	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов	Отсутствует	9
Утолщение кожи пальцев	Утолщены все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Дигитальная ишемия: язвочки рубчики	Отсутствуют	2 3
Телеангиэктазии	Имеются в области плечевого пояса	2
Капилляроскопические изменения	Отсутствуют	2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	Выявлены при Эхо-КГ и КТ высокого разрешения	2
Феномен Рейно	Возникает спонтанно и при охлаждении	3
Специфические аутоантитела (АТ к Scl-70, к РНК-полимеразе III), антицентромерные АТ	Обнаружены	3

Примечание. Эхо-КГ — эхокардиография.

ангиопатией в виде синдрома Рейно. При обследовании в анализах крови эозинофилия 8,9%, повышение уровня прямого и непрямого билирубина при нормальном уровне щелочной фосфатазы, антител (АТ) к ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), Scl-70, АТ к кардиолипину. После выписки начал терапию микофенолата мофетиллом 2 г/сут, однако через несколько дней прекратил ее из-за значимого усиления одышки и кашля.

В феврале 2020 г. поступил в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева в связи с персистирующим одышкой и слабости. Обнаружены признаки CREST-синдрома: синдром Рейно, эзофагит, гипотония пищевода и склеродактилия. Зарегистрированы положительные результаты теста на CENT-B, антинуклеарный фактор (АНФ) — 1:320. При КТ выявлены поражение легких по типу организующейся пневмонии в рамках системного склероза, очаги консолидации.

В сентябре 2020 г. обследован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»: антицентромерные АТ — 39,5 Ед/мл (норма 0–10 Ед/мл). По данным капилляроскопии — ранний неактивный склеродермический тип изменений. В анамнезе приступ удушья во время распила досок в гараже, после чего стал замечать затрудненное дыхание на выдохе и свист при выдыхании. Проведена терапия релваром с положительным эффектом.

Очередное обострение в марте 2021 г.: одышка при небольшой физической нагрузке, побеление кончиков пальцев на холоде, общая слабость.

Спирометрия: вентиляционные нарушения по обструктивному типу тяжелой степени. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 95%, объем форсированного выдоха (ОФВ₁) — 48%, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,39, диффузионная способность легких по СО (DLCO) — 76%, отношение DLCO к альвеолярному объему (DLCO/VA) — 73%. Признаки генерализованной бронхальной обструкции. Реакция на сальбутамол положительная — 22%. Диагностирована бронхальная астма, начато лечение.

Согласно критериям ССД ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology),

пациент имеет общую сумму баллов 14, что позволяет подтвердить достоверный диагноз ССД (см. таблицу) [11].

Клинический диагноз: ССД, лимитированная форма, с поражением легких (организующаяся пневмония), пищевода (гипотония), кожи (склеродактилия), синдромом Рейно. Сопутствующие заболевания — бронхальная астма смешанного типа, среднетяжелого течения, неполный медикаментозный контроль. Гипертоническая болезнь 3-й степени, III стадии, риск сердечно-сосудистых событий — 4.

Амбулаторно была начата терапия: вилантерол 100 мкг/сут + флутиказон 22 мкг/сут + умеклидиния бромид 62,5 мкг/сут, микофенолата мофетил 750 мг 2 раза в сутки, силденафил 25 мг/сут, треледжи однократно утром с положительным эффектом.

Настоящее обострение в течение 2 нед, отмечает усиление одышки при физической активности и кашель.

Status praesens: рост — 167 см, масса тела — 58 кг, индекс массы тела — 20,80 кг/м², число дыхательных движений — 19 в минуту, сатурация — 93–98% в покое. Аускультативно в легких дыхание жесткое, выслушиваются свистящие хрипы над всей поверхностью легких.

Кожные покровы умеренно влажные. Имеются признаки синдрома Рейно (отечность и бледность всех пальцев). АНФ — 1:640. АЦЦП, ревматоидный фактор, уровень криоглобулинов в норме. Общий анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмма без особенностей.

При Эхо-КГ признаков легочной гипертензии не выявлено. Систолisches давление в легочной артерии (СДЛА) — на верхней границе нормы.

Спирометрия: вентиляционные нарушения по обструктивному типу тяжелой степени. Признаки генерализованной бронхальной обструкции. Реакция на бронходилататор положительная — 30%. Легкая (пограничная со среднетяжелой) степень снижения DLCO (76%), не в пропорции к альвеолярному объему (DLCO/VA — 64%). ФЖЕЛ — 86%, ОФВ₁ — 40%, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,36.

КТ легких: картина хронического бронхита. В обоих легких — круглые очаги до 5 мм, кальцинаты и воздушные кисты до 8 мм

на фоне интерстициальных изменений, что соответствует диагнозу силикоза. В плевральной полости слева определяется небольшое количество жидкости, частичное обызвествление прикорневых лимфатических узлов. По сравнению с КТ органов грудной клетки, выполненной в феврале 2020 г., отмечается исчезновение очагов консолидации (рис. 3).

Обсуждение. ССД — мультисистемное заболевание, характеризующееся выраженным воспалительным процессом и фиброзом [12]. В литературе представлено всего несколько случаев развития ССД совместно с силикозом. У 32-летнего мужчины с 17-летним стажем работы с кварцем (более короткий по сравнению с нашим пациентом период работы в условиях запыленности) отмечены более тяжелые симптомы: помимо склеродактилии, одышки и непродуктивного кашля, присутствовали дисфагия и артралгии [13]. Также описан 26-летний пациент с 5-летним стажем работы каменщиком и такими симптомами, как сухой кашель, побледнение пальцев на холоде, артралгии, склеродактилия, стянутость кожи лица [14]. Примечательно, что дебют ССД возник уже после 3 лет постоянного воздействия минеральной пыли. Такие различия в тяжести течения болезни, не зависящие от длительности патогенного воздействия, можно объяснить генетической предрасположенностью, например особенностями метаболизма экстрацеллюлярного матрикса, эндотелиальной активностью, специфическим иммунным ответом и др. [15].

Отличительной чертой настоящего наблюдения по сравнению с классическим вариантом ССД стало наличие очаговых изменений в легких, воспроизводящих паттерн организующейся пневмонии с элементами фиброзно-кистозного ремоделирования, тогда как для ССД более характерна неспецифическая интерстициальная пневмония.

При сопоставлении результатов КТ и спирометрии у описанного нами пациента спустя 7 мес после последнего обострения зарегистрировано прогрессирование бронхиальной обструкции на фоне интерстициальных изменений, при этом преобладали признаки обструктивных нарушений, рестриктивные изменения были менее выраженными (см. рис. 3).

Рестриктивные нарушения характеризовались нарастанием пневмосклероза с типичными для силикоза ретикулярными и сливными нодулярными элементами в сочетании с консолидацией и признаками интерстициальной пневмонии и сопровождалось снижением жизненной емкости легких и показателей форсированного выдоха: март 2021 г. ФЖЕЛ — 95%, ОФВ₁ — 48%, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,39; октябрь 2021 г. ФЖЕЛ — 86%, ОФВ₁ — 40%, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,36. Стоит отметить, что при ССД фиброз затрагивает не только легочную



Рис. 3. КТ легких. Кальцинаты и воздушные кисты на фоне интерстициальных изменений у пациента К. с признаками CREST-синдрома, работающего в условиях повышенной концентрации соединений кремния (профессионально обусловленный силикоз)

Fig. 3. Computed tomogram of the lungs. Calcifications and air cysts with the background of interstitial changes in patient K. with signs of CREST-syndrome, working in conditions of high concentration of silicon compounds (occupationally caused silicosis)

паренхиме, но и сосуды, в результате чего их ремоделирование приводит к повышению СДЛА. Известно, что другим системным проявлением хронического воспаления становится диастолическая дисфункция желудочков, возникающая под действием медиаторов повреждения на миокард с развитием его фиброза [9]. Однако в нашем случае показатели Эхо-КГ сохранялись в пределах целевых значений, убедительных признаков легочной гипертензии не выявлено, хотя СДЛА было на верхней границе нормы.

На основании данных литературы и собственных клинических наблюдений можно сделать следующее заключение: пылевая патология органов дыхания (хронический пылевой бронхит и силикоз) наиболее характерна для пациентов с длительным стажем работы в отраслях горной промышленности. Силикоз может сопровождаться развитием ССД. Дебют болезни отмечается в разные сроки после начала профессиональной деятельности на вредном производстве (от 3 до 48 лет) и определяется генетически детерминированными факторами. У таких больных среди точек приложения терапевтического воздействия рассматриваются эндотелий (вазоактивная терапия), иммунная система (иммуносупрессия) и система фибробластов (антифиброзная терапия).

Работников горной промышленности следует относить к группе риска, вести особое наблюдение за состоянием их здоровья и проводить регулярные скрининги. ССД опасна повреждением почек, сердца, легких и других жизненно важных органов, поэтому ранняя диагностика данного заболевания крайне важна для своевременного лечения и предупреждения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-99. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. Epub 2017 Apr 13.
2. Чучалин АГ, редактор. Респираторная медицина. Том 3. Москва: Литерра; 2017. С. 348
[Chuchalin AG, editor. *Respiratornaya meditsina* [Respiratory medicine]. Vol. 3. Moscow: Literra; 2017. P. 348].
3. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343-487 [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343-487].
4. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):304-20. doi:10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
5. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, et al. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract*. 2018 Oct 11;2(2):rky041. doi: 10.1093/rap/rky041. eCollection 2018.
6. Freire M, Alonso M, Rivera A, et al. Clinical peculiarities of patients with scleroderma exposed to silica: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec;45(3):294-300. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.004. Epub 2015 Jun 17.
7. Бабанов СА, Аверина ОМ. Пылевые заболевания легких в практике врача-терапевта и пульмонолога. Эффективная фармакотерапия. 2014;59:12-18.
[Babanov SA, Averina OM. Dust lung diseases in the practice of a general practitioner and pulmonologist. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;59:12-8. (In Russ.)].
8. Вигдорчик НА. Силикоз (этиология, патогенез, клиника, терапия и профилактика). Ленинград: Издание ЛНИИ ГТ и ПЗ МЗ СССР; 1948. 64 с.
[Vigdorchik NA. *Silikoz (etiologiya, patogenez, klinika, terapiya i profilaktika)* [Silicosis (etiology, pathogenesis, clinic, therapy and prevention)]. Leningrad: Izdanie LNII GT i PZ MZ SSSR; 1948. 64 p.].
9. Разумов ВВ, Шацких НА, Зинченко ВА. К системной сущности пульмонологической патологии пылевой этиологии как модели хронического воспаления. Успехи современного естествознания. 2004;(8):64-5.
[Razumov VV, Shatskikh NA, Zinchenko VA. To the systemic essence of pulmonological pathology of dust etiology as a model of chronic inflammation. *Uspekhi sovremennogo*
10. Jain S, Joshi V, Rathore YS, Khippal N. Erasmus Syndrome: Silicosis and Systemic Sclerosis. *Indian J Occup Environ Med*. 2017 May-Aug;21(2):94-6. doi: 10.4103/ijoem. IJOEM_120_17.
11. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980 May;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510.
12. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2011 Jan;40(1 Pt 2):e3-e17. doi: 10.1016/j.lpm.2010.08.006. Epub 2010 Dec 30.
13. Bainara M, Arya M. Silica associated systemic sclerosis-an uncommon case report. *Int J Res Med*. 2013;(2):199-202.
14. Ganguly J, Kumar A, Samanta SK, et al. Erasmus syndrome: A case report of silicosis induce scleroderma in a 26-year-old male. *Oman Med J*. 2013 Sep;28(5):e058. doi: 10.5001/omj.2013.110.
15. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):211-37. doi: 10.1016/s0889-857x(03)00015-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.2022/12.07.2022/14.07.2022

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.

Чинова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3720-451X>

Зацепина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6891-1711>

Пономарева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-3179-470X>

Попова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5164-4621>

Моисеев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке

Лейнеман Я.А., Бессалова А.Ю., Алиев Д.Б., Самигуллина Р.Р., Шостак М.С.,
Гайдукова И.З., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

В статье приводится описание клинического наблюдения резистентной к традиционным схемам лечения системной красной волчанки (СКВ) и первого успешного опыта применения ингибитора интерферона I типа анифролумаба в рамках программы раннего доступа препарата в Российской Федерации. Отмечены высокая эффективность и безопасность препарата в лечении СКВ с активным поражением кожи, слизистых оболочек и суставов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; дискоидная красная волчанка; ингибитор интерферона I типа; анифролумаб; клинический случай

Контакты: Яна Андреевна Лейнеман; Yana.Leineman@szgmu.ru

Для ссылки: Лейнеман ЯА, Бессалова АЮ, Алиев ДБ и др. Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2022;16(4):69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73

Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus **Leineman Ya.A., Bessalova A.Yu., Aliev D.B., Samigullina R.R., Shostak M.S., Gaidukova I.Z., Mazurov V.I.**

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
41, Kirochnaya st., St. Petersburg 191015, Russia*

The article describes a clinical case of systemic lupus erythematosus (SLE) resistant to traditional treatment regimens and the first successful experience with the type I interferon inhibitor — anifrolumab, as part of an early access program in the Russian Federation. High efficacy and safety of the drug in the treatment of SLE with active lesions of the skin, mucous membranes and joints were noted.

Keywords: systemic lupus erythematosus; discoid lupus erythematosus; type I interferon inhibitor; anifrolumab; clinical case

Contacts: Yana Andreevna Leineman; Yana.Leineman@szgmu.ru

For reference: Leineman YaA, Bessalova AYU, Aliev DB, et al. Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73

Поражения кожи и суставов при системной красной волчанке (СКВ) являются самыми частыми симптомами в дебюте заболевания и наблюдаются у 90% пациентов [1, 2]. Кожно-суставной вариант относят к так называемым мягким формам СКВ вследствие отсутствия повреждения жизненно важных органов и хорошего ответа на терапию глюкокортикоидами (ГК). Однако легкие и среднетяжелые формы заболевания склонны к рецидивирующему течению с резистентностью к проводимой терапии, что способствует постепенному вовлечению различных органов и систем, а также прогрессирующему снижению показателей качества жизни пациентов и увеличению числа коморбидных заболеваний [3]. Согласно современной стратегии EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), терапия СКВ должна быть направлена на достижение ремиссии: индекс активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) – 0 при приеме гидроксихлорохина (ГКХ) и без приема ГК либо низкой активности заболевания: SLEDAI-2K ≤4 при приеме

ГКХ, цитостатиков в стабильных дозах и ГК <7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон [4].

Известно, что в течение 10 лет после начала заболевания более 50% больных СКВ продолжают получать ГК, а снижение их дозы <7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) менее вероятно у пациентов с сохраняющейся активностью кожных и суставных проявлений [5]. Следует отметить, что данная группа больных лучше отвечает на терапию ГК, в то же время у них часто развивается обострение при уменьшении дозы этих препаратов, что вновь требует эскалации лечения. В связи с развитием побочных явлений (стероидный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз, поражение желудочно-кишечного тракта) на фоне длительного приема ГК в качестве стероидсберегающей терапии пациентам назначают иммуносупрессанты или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) при отсутствии поражения жизненно важных органов.

Представляем клиническое наблюдение кожно-суставного варианта СКВ, резистентной к терапии ГК, а также несколькими линиями цитостатических препаратов и ГИБП.

Пациент подписал информированное согласие на участие в программе раннего доступа к получению препарата анифолумаб и информированное согласие на публикацию своих фотографий. Согласно постановлению Правительства Российской Федерации [6] одобрения локального этического комитета на терапию таким препаратом не требовалось.

Клиническое наблюдение

Пациент П., 40 лет, считает себя больным с 2008 г., когда впервые появились высыпания на коже лица, ушных раковин. В 2012 г. в кожно-венерологическом диспансере была проведена биопсия кожи правой височной области. При гистологическом исследовании выявлены следующие особенности: гидрическая дистрофия клеток базального слоя, экзоцитоз клеток инфильтрата в нижние слои эпидермиса, плотные очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также лимфогистиоцитарные инфильтраты, муфтообразно охватывающие придатки кожи. При иммунофлюоресцентном анализе (тест «волчаночная полоска») в мелких сосудах сосочкового слоя дермы были обнаружены отложения IgG (1+), IgM (3+), IgA (3+), C1q-компонента комплемента (2+). В связи с отсутствием других жалоб и иммунологических нарушений дерматологом был верифицирован диагноз дискоидной красной волчанки (ДКВ) и назначена местная терапия ГК, которая оказалась неэффективной, и пациенту был назначен метилпреднизолон (МП) 16 мг/сут перорально с постепенным снижением дозы до полной отмены препарата.

В сентябре 2015 г. у пациента появились жалобы на рецидивирующие безболезненные язвочки в полости рта, воспаление красной каймы губ (хейлит), диффузное выпадение волос, а также на боль, припухлость, ограничение объема движений в лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах кистей. В связи с этим он был направлен на консультацию к ревматологу в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. В ходе дополнительного обследования обнаружены антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1:640 (норма <1:80) мелкогранулярного типа свечения (метод непрямой иммунофлуоресценции Her2), антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — 88 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл), иммуноблот антинуклеарных антител выявил повышение уровней анти-SS-A-антител (3+), анти-Sm-антител (2+), анти-RNP/Sm-антител (3+), антител к гистонам (1+). На основании клинических и лабораторных данных ревматологом был установлен диагноз СКВ с поражением кожи, слизистых оболочек и суставов согласно критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [7]. Назначен МП 16 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут. На фоне лечения достигнут клинический эффект, и в феврале 2016 г. доза МП постепенно была снижена до 8 мг/сут, при попытке дальнейшего уменьшения дозы препарата отмечалось усиление кожных симптомов. С июня 2017 г. из-за повышения уровня печеночных трансаминаз в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы доза ГКХ была снижена до 200 мг/сут.

С ноября 2017 г. отмечалось нарастание кожно-слизистых проявлений, суставного синдрома, в связи с чем к терапии был добавлен метотрексат (МТ) 15 мг/нед. На фоне лечения наблюдались регресс язв слизистой оболочки полости рта, уменьшение иммунологических нарушений (нормализация уровня анти-дсДНК, снижение титра АНФ до 1:320). Однако в январе 2018 г. МТ был отменен из-за стойкого повышения уровня печеночных транс-

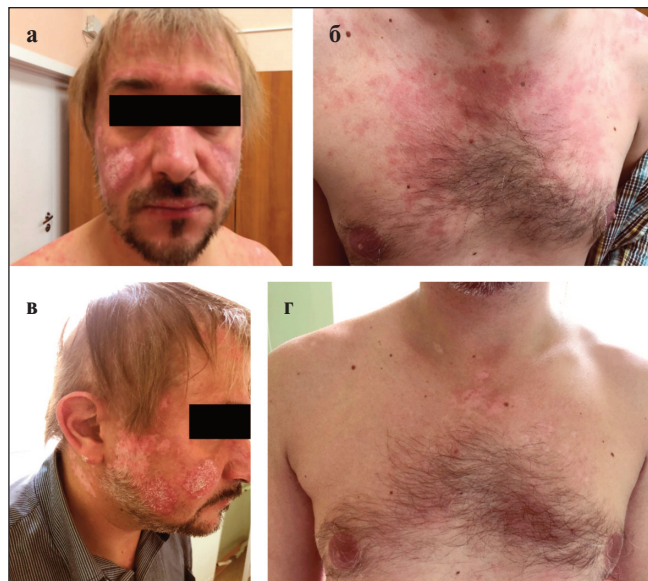


Рис. 1. Динамика кожных проявлений СКВ у пациента П. до (ноябрь 2018 г., а, б) и после (январь 2020 г., в, г) комбинированной терапии БЛМ и РТМ

Fig. 1. Dynamics of SLE skin lesions in patient P. before (November 2018, a, b) and after (January 2020, c, d) combined therapy with belimumab and rituximab

аминаз (>3 верхних границ нормы). Пациент продолжал принимать только ГК, самостоятельно регулируя дозу в зависимости от клинических проявлений.

С мая 2018 г. — ухудшение течения СКВ с нарастанием кожно-слизистых симптомов. При объективном осмотре на коже лица (скулы, щеки и крылья носа), волосистой части головы, ушных раковин, в области грудной клетки и верхней половины спины имелись яркие эритематозные бляшки с относительно четкими границами, размером до 5 см, с шелушением на поверхности, болезненные при пальпации, симптом Бенъе—Мещерского положительный. В области красной каймы губ — отек, размытость контура, высыпания, покрытые небольшим количеством трудно удаляемых чешуек, на волосистой части головы — зоны рубцовой (в области высыпаний) и нерубцовой диффузной alopecii. Отмечались появление безболезненных язвочек на внутренней поверхности обеих щек, боли при пальпации и припухлости лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, отрицательная динамика данных лабораторного обследования: нарастание лейкопении ($3,5 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение уровня анти-дсДНК до 65 Ед/мл.

В ноябре 2018 г. в связи с резистентным течением кожно-суставного синдрома было принято решение о включении пациента в клиническое исследование III фазы по лечению СКВ двумя анти-В-клеточными препаратами — белимумабом (БЛМ) в комбинации с ритуксимабом (РТМ) по схеме: РТМ — 2000 мг на цикл однократно и БЛМ — 200 мг подкожно еженедельно на протяжении 52 нед (последнее введение — декабрь 2019 г.). Был также продолжен прием МП 8 мг/сут и ГКХ 200 мг/сут. Через 8 нед после начала комбинированной терапии получен положительный клинический эффект — уменьшение размера очагов дискоидной сыпи на туловище, ушных раковинах, полный регресс симптомов люпус-хейлита, язвенного поражения слизистых оболочек, суставного синдрома, увеличение густоты волос в



Рис. 2. Кожные проявления у пациента П. с СКВ перед первой инфузией анифролумаба

Fig. 2. Skin lesions in patient P. with SLE before the first infusion of anifrolumab



Рис. 3. Кожные проявления у пациента П. с СКВ через 3 мес применения анифролумаба

Fig. 3. Skin lesions in patient P. with SLE after 3 months of anifrolumab therapy

теменной и лобной областях. Дискоидные высыпания в области лица сохранялись (рис. 1, а–г). Однако в апреле 2019 г. при попытке снижения дозы ГК пациент стал отмечать постепенное нарастание кожных проявлений на лице и в лобно-теменной области. В мае 2019 г. дерматологом к терапии были подключены местные ГК с кратковременным клиническим эффектом. В январе 2020 г. был назначен микофенолата мофетил, однако при попытке увеличения его дозы до 1500 мг/сут в общем анализе крови определялись лейкопения ($3,2 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтропения ($1,1 \cdot 10^9/\text{л}$), в связи с чем прием препарата продолжен в дозе 1000 мг/сут.

В мае 2020 г. консультирован ревматологом. Из-за кожного и суставного синдрома, лейкопении ($3,3 \cdot 10^9/\text{л}$) микофенолата мофетил и ГКХ были отменены, а доза МП увеличена до 16 мг/сут. В январе 2021 г. на фоне попытки снижения дозы МП до 8 мг/сут — рецидив кожных проявлений: усиление выпадения волос, появление люпус-хейлита, язв полости рта и летучих артралгий. В связи с недостаточным эффектом терапии в октябре 2021 г. пациент был госпитализирован в Клиническую ревматологическую больницу №25 Санкт-Петербурга.

При объективном осмотре выявлялись: дискоидные бляшки с гиперкератозом на коже лица и II пальца левой кисти, эритема с инфильтрацией на волосистой части головы, лице и шее, распространенная нерубцовая алопеция, белесоватые чешуйки на красной кайме губ, очаги гипопигментации на шее и туловище, два язвенных дефекта размером 1,0–1,5 см в области слизистой оболочки щек, боль в лучезапястных и пястно-фаланговых суставах обеих кистей и их припухлость. Наряду с этим отмечались увеличение титра АНФ до 1:320 мелкогранулярного типа свечения, уровень анти-дсДНК — 98 Ед/мл, снижение содержания обеих фракций комплемента (С3 и С4), по-

вышение уровней анти-SS-A-антител до 158 Ед/мл (норма <25), анти-Sm-антител до 70 Ед/мл (норма <25), анти-RNP/Sm-антител до 111 Ед/мл (норма <25). Поражения легких, сердца, почек при комплексном обследовании не выявлено. Индекс активности SLEDAI-2K — 14 баллов, что соответствует высокой степени активности СКВ. Доза МП была увеличена до 16 мг/сут, назначен азатиоприн 50 мг/сут. Через 3 мес констатируется неэффективность проводимого лечения (рис. 2).

С учетом высокого значения индекса оценки площади распространения и степени тяжести кожной красной волчанки (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index, CLASI) — 25/10 баллов, вовлечения клинически важных зон (лицо, открытые участки тела), резистентности к топическим ГК, пероральным ГК и иммуносупрессантам (три линии препаратов), неэффективности предшествующей комбинированной анти-В-клеточной терапии (РТМ, БЛМ), развития нежелательных явлений на фоне длительного приема ГК было начато лечение ингибитором интерферона (ИФН) I типа анифролумабом по 300 мг 1 раз в 4 нед внутривенно капельно. 14 марта

2022 г. была выполнена первая инфузия анифролумаба 300 мг, которую пациент перенес удовлетворительно, инфузионных реакций не зарегистрировано. Через 1 мес отмечена положительная динамика в виде купирования суставного синдрома и значительного улучшения со стороны кожи и слизистых оболочек (SLEDAI-2K — 6 баллов, CLASI — 16/6). К третьей инфузии анифролумаба пациент активно жалоб не предъявлял, в области волосистой части головы в зонах нерубцовой алопеции (там, где исходно не было бляшек) возобновился рост волос (рис. 3). При иммунологическом исследовании впервые наблюдалась нормализация уровней анти-дсДНК, АНФ, С3- и С4-компонентов комплемента. Было принято решение о снижении дозы МП до 4 мг/сут на фоне приема азатиоприна 50 мг/сут. Ухудшения состояния и рецидивов артритов и высыпаний по мере снижения дозы ГК не наблюдалось. Полученные данные свидетельствовали о достижении клинко-лабораторной ремиссии СКВ (SLEDAI-2K — 0, CLASI — 8/6). В настоящее время продолжается снижение дозы ГК до их полной отмены.

Обсуждение. Поражения кожи при красной волчанке подразделяют на специфические (острая, подострая и хроническая кожная волчанка) и неспецифические (сосудистые поражения, нерубцовая алопеция, склеродактилия, ревматоидные узелки и др.). Классическая хроническая ДКВ встречается у 25% пациентов с СКВ и преимущественно у мужчин [8]. Характерные для ДКВ высыпания чаще захватывают кожу, подверженную инсоляции, бляшки располагаются в области лица, волосистой части головы, ушных раковин, верхней трети спины. При этом у пациентов с распространенным кожным поражением нередко наблюдается высокий риск развития СКВ [9, 10]. Диагностика кожных поражений

включает в себя объективный осмотр, серологические и патоморфологические исследования биоптатов пораженного участка кожи. При клиническом разнообразии кожных проявлений красной волчанки морфологические признаки могут быть типичными: утолщение базальной мембраны, вакуолярная дистрофия кератиноцитов, перифолликулярная воспалительная инфильтрация, отложения муцина в верхних слоях дермы и вокруг придатков кожи. Комплекс таких изменений является диагностически значимым и отражает общность патологических процессов при разных формах красной волчанки. Проведение теста «волчаночной полоски» с использованием иммунофлюоресцентного метода (IgG, IgM, IgA, C1q-, C3-компоненты комплемента) является информативным для дифференциальной диагностики кожных поражений у больных СКВ [11].

Важно отметить, что поражение суставов при СКВ может наблюдаться одновременно с дебютом кожных проявлений или развиваться постепенно. Характерны артралгии или артриты, как правило, симметричный полиартрит с вовлечением пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и коленных суставов.

Все чаще подчеркиваются патогенетические различия иммунных механизмов развития клинических подтипов СКВ, в частности кожной красной волчанки, среди которых выделяют В-клеточные и не-В-клеточные пути [12]. Известно, что апоптоз кератиноцитов и связанная с ним продукция цитокинов и хемокинов приводит к формированию преимущественно Т-клеточных инфильтратов. Немаловажную роль в подтипах кожных проявлений СКВ играют плазмоцитоподобные дендритные клетки. Возможно, с этим связано отсутствие должного эффекта от анти-В-клеточной терапии у пациентов с кожными проявлениями СКВ [13].

В последние десятилетия была подтверждена роль ИФН α как одного из центральных звеньев в патогенезе СКВ. Интересно, что у больных с врожденными интерферопатиями часто наблюдаются кожные высыпания и алопеция [14]. При СКВ ИФН генный автограф коррелирует с активностью кожных проявлений, выраженностью воспаления в суставах: определяется повышенная экспрессия генов, индуцируемых ИФН I типа, в эпидермисе и дерме у пациентов с активными

кожными поражениями и в синовиальной оболочке у пациентов с активным артритом [15]. Установлено, что увеличение количества плазмоцитоподобных дендритных клеток при СКВ приводит к повышенной продукции ИФН α у больных с поражениями кожи и суставов [15].

В 2021 г. FDA (Food and Drug Administration) зарегистрировала первое человеческое моноклональное антитело, направленное на рецептор ИФН I типа и нейтрализующее все его подтипы, — препарат анифролумаб. Согласно объединенным данным клинических исследований TULIP-1 и TULIP-2, в группе анифролумаба доля пациентов с СКВ, достигших улучшения по оценке SLEDAI-2K и BILAG-2004 (British Isles Lupus Assessment Group 2004 index) со стороны костно-мышечной системы, кожи и слизистых оболочек, была выше, чем в контроле [16, 17]. Уже на 8-й и 12-й неделях применения анифролумаб превосходил плацебо по динамике CLASI [17]. Разрешение кожной сыпи по SLEDAI-2K в группах анифролумаба и плацебо наблюдалось в 38,4 и 24,9% случаев, по BILAG-2004 — в 53,6 и 38,1% случаев соответственно ($p < 0,001$) [16, 17]. Доля пациентов с уменьшением числа вовлеченных суставов на $\geq 50\%$ на 52-й неделе в исследовании TULIP-1 составила 53%, TULIP-2 — 42,2% [16, 17]. Обращает на себя внимание то, что на 52-й неделе в группе анифролумаба уменьшение выраженности артрита по SLEDAI-2K и BILAG-2004 зарегистрировано у 48,8 и 55,5% пациентов соответственно, что было значимо выше, чем в группе плацебо [16, 17]. При этом серьезных нежелательных явлений, потребовавших прекращения лечения анифролумабом, не наблюдалось [18].

Заключение. Применение анифролумаба в клинической практике свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности в лечении СКВ с активным поражением кожи, слизистых оболочек и суставов. Приведенное клиническое наблюдение резистентного течения СКВ подтверждает, что назначение анифролумаба характеризуется быстрым терапевтическим эффектом в виде регресса кожных и суставных проявлений и нормализацией иммунологических показателей, что позволяет снизить дозу ГК, а в перспективе и отменить их и достичь бесстероидной клинико-лабораторной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-нот; 2021. 696 с. [Mazurov VI, editor. *Clinicheskaya revmatologiya.. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical rheumatology. Guide for doctors]. 3rd edition. Moscow: E-noto; 2021 696 p.].
2. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16.
3. Гайдук ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? Русский медицинский журнал. 2021;(1):2-6.
4. Gaidukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades? *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2021;(1):2-6. (In Russ.).
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
6. Zahr ZA, Fang H, Magder LS, Petri M. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2013 Jun;22(7):697-701. doi: 10.1177/0961203313490434. Epub 2013 May 24.
7. 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.
8. Grönhagen CM, Foröd CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2011 Jun;164(6):1335-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x. Epub 2011 May 17.
9. Cooper EE, Pisano CE, Shapiro SC. Cutaneous Manifestations of "Lupus": Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *Int J Rheumatol.* 2021 May 18;2021:6610509.

- doi: 10.1155/2021/6610509.
10. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):29-35. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10610.x. Epub 2011 Dec 5.
11. Лиля ВА, Мазуров ВИ, Лапин СВ и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки. Современная ревматология. 2018;12(3):34-9. [Lila VA, Mazurov VI, Lapin SV, et al. Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(3):34-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39.
12. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, Saracino AM. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018 Dec 1;154(12):1432-40. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793.
13. Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1012-9. doi: 10.1177/0961203310371161.
14. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5516-20. doi: 10.1172/JCI79100. Epub 2014 Nov 17.
15. Wenzel J, Tuetting T. Identification of type I interferon-associated inflammation in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus opens up options for novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2007 May;16(5):454-63. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00556.x.
16. Furie R, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e208–e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1.
17. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
18. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537-46. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(5):537-46. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.06.2022/22.07.2022/24.07.2022

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. All the authors have approved the final version of the manuscript.

Лейнеман Я.А. <https://orcid.org/0000-0003-2538-8112>
 Бессалова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>
 Алиев Д.Б. <https://orcid.org/0000-0001-8367-4622>
 Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
 Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>
 Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета

Нурбаева К.С.^{1,2}, Лисицына Т.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}, 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

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов. Патогенез заболевания сложен. Отмечается вклад как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Особенностью ББ является гиперактивация нейтрофилов и нейтрофильная инфильтрация пораженных тканей.

В обзоре представлены данные исследований, связанных с оценкой основных функций нейтрофилов при данном заболевании.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; нейтрофилы; нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Контакты: Камилла Сериковна Нурбаева; camila9@mail.ru

Для ссылки: Нурбаева КС, Лисицына ТА, Лила АМ, Решетняк ТМ. Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета. Современная ревматология. 2022;16(4):74–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-74-79

The role of neutrophils in the pathogenesis of Behcet's disease

Nurbaeva K.S.^{1,2}, Lisitsyna T.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, 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

Behcet's disease (BD) is a systemic vasculitis of unknown etiology, characterized by damage of vessels of any type and caliber, manifested by recurrent ulcerative process in the oral cavity and genital organs, eye damage, joints, gastrointestinal tract, central nervous system and other organs involvement. The pathogenesis of the disease is complex. The contribution of both innate and adaptive immune responses is noted. A feature of BD is hyperactivation of neutrophils and neutrophilic infiltration of affected tissues.

The review presents data from studies related to the assessment of the main functions of neutrophils in this disease.

Keywords: Behcet's disease; neutrophils; neutrophil extracellular traps.

Contact: Kamila Serikovna Nurbaeva; camila9@mail.ru

For reference: Nurbaeva KS, Lisitsyna TA, Lila AM, Reshetnyak T.M. The role of neutrophils in the pathogenesis of Behcet's disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):74–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-74-79

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов [1]. Заболевание имеет мультифакторную природу. О генетической предрасположенности к развитию ББ свидетельствуют семейная агрегация, специфическая географическая распространенность, частое носительство генов HLA-B51, HLA-A26 и полиморфизм ряда других генов [2]. К факторам внешней среды, провоцирующим развитие ББ, в первую очередь относят инфекционные агенты (стрептококки, вирус простого герпеса, золотистый стафилококк, микобактерии туберкулеза), а также нарушение естественной микробиоты кишечника [3].

Механизм развития ББ недостаточно изучен. Известно, что у генетически предрасположенных лиц под действием внешних факторов развивается дисбаланс иммунорегуля-

торных механизмов. Избыточная активация нейтрофилов — клеток врожденного иммунитета — играет ведущую роль в развитии ББ [4]. Считается, что периваскулярная инфильтрация нейтрофилами *vasa vasorum* пораженных тканей является основной причиной возникновения клинических проявлений заболевания — от афтозного стоматита до поражения ЦНС [5]. Однако имеющиеся данные об изменении функций нейтрофилов при данной патологии противоречивы. В обзоре представлены результаты исследований, связанных с оценкой основных функций нейтрофилов при ББ.

Нейтрофилы и их функции

Нейтрофилы — полиморфноядерные клетки, которые составляют большую часть циркулирующих в крови лейкоцитов. Ежедневно в костном мозге из миелоидных клеток-предшественников продуцируется около 10^{11} нейтрофилов. При отсутствии воспаления в кровь поступает не более 1–2% нейтрофилов. Ранее считалось, что продолжительность жизни нейтрофилов — не более нескольких часов. Однако

позже было показано, что при воспалении нейтрофилы могут циркулировать в крови более 5 дней, а в тканях — до нескольких недель. Это открытие позволило пересмотреть роль нейтрофилов не только как клеток первой линии защиты от патогенов в острой фазе воспаления, но и как непосредственных участников развития и поддержания хронического воспаления [6]. Активация нейтрофилов — это процесс их морфологических и функциональных изменений под действием внешних факторов [7]. Основные функции активированных нейтрофилов — способность к миграции, хемотаксису, фагоцитозу, дыхательному взрыву, дегрануляции и высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [6]. При ББ отмечается изменение практически всех функций нейтрофила.

Миграция и хемотаксис нейтрофилов при ББ. В ответ на воспалительные стимулы происходит быстрая миграция нейтрофилов из кровеносного русла в очаг воспаления, которая включает несколько этапов: установление слабой связи с эндотелиоцитами, «качание», или «скольжение», по поверхности эндотелия сосудов, прочное прикрепление к эндотелию и проникновение в ткани через межэндотелиальные щели [8].

Адгезия нейтрофила — ключевой этап миграции. Имеющиеся данные об этой способности нейтрофилов при ББ противоречивы. Так, S. Sahin и соавт. [9] показали, что сыворотка больных ББ индуцировала увеличение поверхностной экспрессии CD11a и CD18 на нейтрофилах здоровых доноров, а также молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM1). Было отмечено, что в крови пациентов с ББ уровень CD11a-позитивных нейтрофилов выше, а их прикрепление к эндотелию сосудов после предварительной обработки провоспалительными агентами значительно сильнее, чем у здоровых лиц. G. Triolo и соавт. [10] было установлено, что сыворотка больных ББ при наличии активных клинических проявлений, или антиэндотелиальных антител, или высокого уровня миелопероксидазы (МПО) значимо больше стимулирует экспрессию E-селектина — гликопротеина, относящегося к классу молекул клеточной адгезии, — на эндотелиальных клетках *in vitro* по сравнению с контролем. При этом другие исследователи [11] не выявили значимых различий между адгезивной способностью нейтрофилов у пациентов с ББ и здоровых доноров.

Данные о способности нейтрофилов к спонтанной и стимулированной миграции при ББ также различаются. В работе J.D. Sobel и соавт. [12] было обнаружено, что у пациентов с ББ, в отличие от контроля, имелось снижение спонтанной миграции изолированных полиморфноядерных лейкоцитов. Однако при добавлении к лейкоцитам больных липополисахарида (ЛПС) их хемотаксис значимо увеличивался. Схожая картина наблюдалась при добавлении сыворотки крови больных к лейкоцитам здоровых доноров в отсутствие внешнего хемоаттрактанта. Полученные результаты позволили заключить, что в сыворотке больных ББ имеются хемотаксические факторы. В свою очередь, F.S. Neves и соавт. [13] продемонстрировали, что при стимуляции липотейхоевой кислотой хемотаксис изолированных нейтрофилов здоровых добровольцев и больных ББ статистически значимо не различался. В то же время, как и в предыдущей работе, предварительная инкубация нейтрофилов больных и здоровых доноров с плазмой пациентов с ББ приводила к статистически значимому усилению хемотаксиса по сравнению с добавлением плазмы лиц контрольной группы. Сти-

мулированная миграция нейтрофилов после предварительной инкубации также была более выражена при ББ. Влияние воспалительной активности заболевания на миграцию нейтрофилов отметили A. Carletto и соавт. [11], которые показали, что *in vivo* у пациентов с клинически активной ББ нейтрофилы обладали повышенной склонностью к миграции по сравнению с таковой у здоровых доноров или пациентов без активных проявлений заболевания. При достижении ремиссии ББ миграция нейтрофилов снижалась и не отличалась от показателей здоровых лиц.

Фагоцитоз при ББ. Фагоцитоз — процесс поглощения и уничтожения патогена фагоцитами. Только в одном исследовании продемонстрировано, что у пациентов с ББ отмечается более низкая фагоцитарная активность нейтрофилов по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [14]. Во всех остальных работах было показано, что фагоцитарная активность нейтрофилов у больных ББ и здоровых лиц не различалась. Активность заболевания также не влияла на выраженность фагоцитоза нейтрофилов [15–17].

Дыхательный взрыв при ББ. Бактерицидная активность — одна из важнейших функций нейтрофилов. Высвобождение активных форм кислорода (АФК) в процессе дыхательного взрыва является одним из факторов, определяющих их бактерицидность. Имеются противоречивые данные о продукции нейтрофилами АФК при ББ. Так, в исследовании J.D. Sobel и соавт. [12] отмечено, что в ответ на стимуляцию ЛПС лейкоциты больных в меньшей степени поглощают кислород и образуют АФК, чем лейкоциты группы контроля. В одной из последних работ, связанных с оценкой продукции АФК, было выявлено, что после стимуляции *E. coli* нейтрофилы пациентов с ББ продуцируют меньше АФК в отличие от нейтрофилов здоровых лиц (контроль) [14]. Похожие результаты были получены турецкими исследователями [15], которые показали, что в ответ на стимуляцию форбол-миристарат-ацетатом (Phorbol myristate acetate, PMA) и N-формилметионил-лейцил-фенилаланином (N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine, FMLP) нейтрофилы больных ББ выделяют меньше АФК, как и нейтрофилы пациентов с сепсисом и некоторыми ревматическими заболеваниями. Авторы заключили, что преактивация нейтрофилов *in vivo* при ББ приводит к снижению их бактерицидной активности *in vitro*. У пациентов с тяжелыми проявлениями ББ (поражение глаз, ЦНС или крупных сосудов) дыхательный взрыв, стимулированный PMA, был значимо меньше, чем у пациентов со слизисто-кожными проявлениями, здоровых добровольцев и больных с другими воспалительными заболеваниями [16]. Эти данные позволили сделать вывод, что предварительная активация и «истощение» нейтрофилов на фоне воспаления, особенно выраженного при тяжелом течении ББ, является возможной причиной сниженного ответа нейтрофильных гранулоцитов на стимуляцию хемоаттрактантами.

В то же время имеются работы, демонстрирующие повышенную способность нейтрофилов к образованию АФК при ББ. Так, японские исследователи [18] показали, что нейтрофилы пациентов с ББ, стимулированные FMLP, продуцируют большее количество супероксид-анион-радикала по сравнению с контролем. Интересно, что в ответ на стимуляцию FMLP у пациентов с ББ и здоровых носителей HLA-B51-антигена отмечалось повышенное образование АФК по сравнению с HLA-B51-негативными лицами. Стимуляция FMLP нейтрофилов HLA-B51-трансгенных мышей

также усиливала продукцию свободных радикалов по сравнению с HLA-B35-трансгенными мышами.

После стимуляции хемоаттрактантами нейтрофилы пациентов с ББ выделяют больше супероксид-анион-радикалов, чем нейтрофилы в контрольной группе [19]. При этом стимуляция нейтрофилов здоровых доноров сывороткой крови больных ББ также вызывала значимо большую продукцию супероксид-анион-радикалов по сравнению с сывороткой лиц контрольной группы. Было предположено, что в сыворотке больных ББ содержатся факторы, способствующие образованию АФК нейтрофилами. Стоит отметить, что наибольший уровень супероксид-анион-радикалов определялся при поражении ЦНС. У больных ББ, помимо повышенной выработки АФК нейтрофилами, наблюдается высокая активность фермента NADPH-оксидазы, катализирующего этот процесс. Кроме того, под действием АФК происходит карбонилирование фибриногена, что вызывает его устойчивость к плазмин-индуцированному лизису и, соответственно, к антикоагулянтной терапии [20]. Установлено, что при ББ нестимулированные и стимулированные РМА нейтрофилы продуцируют больше АФК, чем в контроле [21].

В свою очередь, в ряде работ значимых различий между стимулированной и свободной продукцией супероксид-анион-радикалов [11], а также выраженностью дыхательного взрыва до и после стимуляции РМА у пациентов с ББ и здоровых добровольцев не обнаружено. Однако при ББ нейтрофилы пациентов с тяжелыми органическими нарушениями характеризовались значительно большей выраженностью свободного и стимулированного дыхательного взрыва по сравнению с нейтрофилами больных со слизисто-кожными симптомами.

Дегрануляция нейтрофилов при ББ. Нейтрофилы являются зернистыми лейкоцитами, в цитоплазме которых присутствуют специфические гранулы — первичные (азурофильные), вторичные (специфические), третичные (желатиновые) — и секреторные везикулы. В первичных гранулах содержатся МПО, нейтрофильная эластаза, нейтрофильная сериновая протеаза, протеиназа 3, катепсин G, дефензины, кислая фосфатаза и коллагеназы; во вторичных гранулах — лизоцим, кальпротектин, лактоферрин, липокалин, кателицидин и матриксные металлопротеиназы (ММП); в третичных гранулах — ММП и лактоферрин; в секреторных везикулах — альбумин и рецепторы комплемента [22]. После активации нейтрофила происходит миграция гранул к фагосоме или клеточной мембране. Дегрануляция — процесс слияния и последующего выделения содержимого гранул в межклеточное пространство или фагосому. Высвобождающиеся компоненты гранул нейтрофилов обладают бактерицидной активностью, но также могут повреждать окружающие ткани [23]. При ББ изучалась способность нейтрофилов как к системной, так и к локальной дегрануляции.

О. Deger и соавт. [24] обнаружили, что уровень нейтрофильной эластазы был значимо выше у пациентов с ББ по сравнению со здоровыми донорами, а ее более высокий уровень ассоциировался с большей активностью заболевания. При этом прогностическим значением обладал уровень нейтрофильной эластазы 80 мг/л. Т. Novak и соавт. [25] показали, что в слюне больных ББ с активным афтозным стоматитом отмечались избыточное выделение нейтрофильной эластазы и снижение активности секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (secretory leucocyte protease

inhibitor, SLPI). Комбинированная терапия колхицином и азатиоприном приводила к значительному снижению уровня нейтрофильной эластазы у этих пациентов.

Было выявлено, что при ББ уровень МПО в плазме крови существенно выше, чем у здоровых лиц [26]. Помимо этого, нейтрофилы больных с высокой активностью заболевания высвобождали большее количество МПО *in vitro*, чем нейтрофилы пациентов без клинических проявлений или здоровых добровольцев. Добавление фактора некроза опухоли α (ФНО α) к нейтрофилам пациентов с ББ не усиливало продукцию МПО, в отличие от нейтрофилов здоровых лиц, у которых наблюдалось статистически значимое повышение ее уровня. Авторы предположили, что нейтрофилы больных были предварительно активированы *in vivo* и дальнейшая стимуляция не приводила к высвобождению МПО [26]. Получены данные, подтверждающие, что активность фермента МПО в плазме крови статистически значимо выше при ББ, чем в контроле [27].

Выявлено, что в слюне пациентов с ББ, особенно при тяжелом течении заболевания, уровень α -дефензинов 1–3 (человеческие нейтрофильные пептиды 1–3) — маркеров активации нейтрофилов — был значимо выше по сравнению с таковым у здоровых лиц [28]. Концентрация α -дефензинов коррелировала с уровнем кателицидина (LL-37) в слюне. Помимо слюны, высокий уровень α -дефензинов 1–3 обнаружен в сыворотке крови пациентов с ББ, и он также коррелировал с активностью и тяжестью заболевания [29].

Кателицидин (LL-37) — антимикробный пептид, который содержится в том числе во вторичных гранулах нейтрофилов. По данным M.Z. Sakir и соавт. [30], различий в уровне сывороточного кателицидина у больных ББ и здоровых доноров не выявлено, также не отмечено взаимосвязи с СОЭ, содержанием СРБ и активностью заболевания по индексу BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form). Результаты работы G. Mumcu и соавт. [28] показали, что уровень LL-37 в слюне пациентов с ББ и в контроле был сопоставим. При этом уровень данного пептида ассоциировался с тяжестью ББ и уровнем α -дефензинов в слюне и числом афт в ротовой полости.

Кальпротектин — один из маркеров активации нейтрофилов и системного воспаления. Кальпротектин способствует синтезу провоспалительных цитокинов, участвует в повреждении эндотелия и повышает его тромбогенный потенциал [31]. Повышение уровня сывороточного кальпротектина у больных ББ по сравнению с таковым у здоровых добровольцев отмечено в ряде работ [32–35]. В исследованиях P. Oktayoglu и соавт. [32] и A. Omma и соавт. [33] не выявлено связи между содержанием сывороточного кальпротектина, острофазовыми показателями воспаления и активностью заболевания по BDCAF. Также не установлено различий между концентрацией сывороточного кальпротектина у больных ББ с активной кишечной симптоматикой и у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, но при этом уровень сывороточного кальпротектина коррелировал с количеством язв кишечника [34]. Согласно данным A. Karadag и H. Dogan [35], содержание кальпротектина 212,3 пг/мл обладало прогностическим значением для диагностики ББ.

Повышение уровня кальпротектина отмечено в слюне пациентов с ББ [28], однако это характерно и для больных с идиопатическим хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом [36].

Фекальный кальпротектин, высвобождающийся из нейтрофилов в процессе их дегрануляции, является маркером кишечного воспаления. В. Özseker и соавт. [37] показали, что у пациентов с ББ, независимо от вовлеченности кишечника, определяется более высокий уровень фекального кальпротектина, чем у здоровых доноров, который положительно коррелирует с показателями СРБ и СОЭ. В группе пациентов с поражением кишечника концентрация кальпротектина была значимо выше. Пороговое значение фекального кальпротектина 49,5 мг/г с чувствительностью 83,3% и специфичностью 69% указывало на воспаление кишечника при ББ. Сходные результаты были получены С. Simsek и соавт. [38], которые установили, что при ББ уровень фекального кальпротектина был в 6 раз выше, чем в контроле (здоровые лица), и значимо выше в случае поражения кишечника, но, в отличие от предыдущей работы, взаимосвязи уровня фекального кальпротектина с показателями BDCAF, СОЭ и СРБ не выявлено.

Также было продемонстрировано, что более высокая концентрация фекального кальпротектина ассоциировалась с наличием типичных для ББ язв по сравнению с пациентами с атипичным язвенным процессом. Отмечена положительная связь между концентрацией фекального кальпротектина и индексом активности кишечного воспаления при ББ (Disease Activity index for Intestinal Behcet's Disease, DAIBD) и уровнем СРБ [34, 39].

ММР9 и ММР2 являются одними из компонентов гранул нейтрофилов и ключевыми ферментами в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Кроме того, ММР9 участвует в развитии гиперплазии интимы и неопластическом генезе. Известна роль ММР9 в формировании аневризм при ББ [40]. ММР9 и ММР2 были исследованы у пациентов с ББ, в том числе при наличии сосудистых нарушений [40–42]. По сравнению со здоровыми лицами (контроль) при ББ отмечалось повышение уровня ММР9, но не ММР2 [41]. Уровень ММР9 прямо коррелировал с активностью заболевания, а показатели ММР9 и ММР2 были значимо выше у пациентов с наличием аневризм по сравнению с больными со слизисто-кожными проявлениями или поражением глаз, а также с периферическими сосудистыми нарушениями, вовлечением ЦНС и высокой активностью ББ. В свою очередь, Y. Aksoy и соавт. [42] не обнаружили различий в экспрессии ММР9 и ее уровней между пациентами с ББ, в том числе с сосудистыми проявлениями, и группой сравнения, включавшей больных с аневризмой аорты без ББ. Известно также, что содержимое гранул нейтрофилов принимает участие в формировании НВЛ [43].

НВЛ при ББ. Интерес к изучению роли нейтрофилов при ББ возобновился после открытия НВЛ (neutrophil extracellular traps, NETs). Нетоз — процесс, при котором активированными нейтрофилами во внеклеточном пространстве формируются сетеподобные структуры, состоящие из конденсированного хроматина, цитрулинированных гистонов и гранулярных белков — нейтрофильной эластазы, МПО, кальпротектина и др. НВЛ участвуют в избыточном воспалении и тромбообразовании [44]. S.F. Perazzio и соавт. [45] первыми показали, что при ББ изолированные нейтрофилы больше склонны к спонтанному нетозу, чем нейтрофилы здоровых лиц. Спонтанный нетоз не ассоциировался с активностью заболевания, а стимулированный РМА значимо не различался у пациентов с ББ и здоровых добровольцев.

В свою очередь, плазма пациентов с активным заболеванием больше стимулировала нейтрофилы к высвобождению НВЛ, чем плазма здоровых доноров или больных, находящихся в ремиссии.

Похожие результаты были получены и в других работах [46]. Также было показано, что у пациентов с ББ экспрессия гена, кодирующего фермент пептидиларгининдеаминазу 4 (Peptidylarginine deiminase 4, PAD4), который конвертирует положительно заряженный аргинин гистонов в нейтрально заряженный цитруллин, изменяя тем самым общий заряд молекул и способствуя диссоциации гистонов и ДНК, значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Высвобождение НВЛ нейтрофилами ингибировалось дексаметазоном, колхицином, N-ацетилцистеином (ингибитор продукции АФК) и специфическим ингибитором PAD4 — хлорамидином. При стимуляции нейтрофилов здоровых лиц сывороткой крови больных ББ значительно увеличивались высвобождение НВЛ и экспрессия PAD4. НВЛ индуцировали повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток. При гистологическом исследовании биоптатов кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек и сосудов пациентов с ББ отмечалось повышенное содержание нейтрофильной эластазы и цитрулинированного гистона H3. Особенно выраженная инфильтрация нейтрофилами, меченными эластазой и цитрулинированным гистонами, обнаруживалась в очагах сосудистого воспаления.

Уровень маркеров нетоза — свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) и комплекса МПО-ДНК — значительно повышен у пациентов с ББ по сравнению со здоровым контролем [47]. Была выявлена разница между выраженностью нетоза у больных с высокой активностью заболевания и без таковой. Например, уровень сцДНК и комплекса МПО-ДНК у пациентов с активной ББ был значительно выше, чем у пациентов в состоянии ремиссии. Интересными представляются данные о высоком уровне маркеров нетоза у больных с сосудистыми проявлениями по сравнению с пациентами без тромбозов или окклюзии сосудов. При гистологическом исследовании аорты у пациентов с ББ и псевдоаневризмой НВЛ обнаруживались в участках нейтрофильной инфильтрации и васкулита.

Нейтрофилы низкой плотности (low density neutrophils, LDN) — субпопуляция нейтрофилов, которые обладают повышенной способностью к спонтанному нетозу и синтезу провоспалительных цитокинов по сравнению с нейтрофилами нормальной плотности. J. Chen и соавт. [48] показали, что у пациентов с активной ББ (BDCAF ≥ 2) выявляется более высокий уровень LDN по сравнению с больными, у которых достигнута ремиссия, и здоровыми лицами контрольной группы. Помимо этого, уровень LDN был значимо выше у пациентов с сосудистыми нарушениями по сравнению с больными без периферической сосудистой патологии.

Повышенный уровень LDN и усиленный нетоз при ББ отметили M. Murad и соавт. [14]. Они показали, что спонтанное и стимулированное РМА высвобождение маркера нетоза — сцДНК — нейтрофилами было выше при ББ, как и высокие уровни LDN и более низкие уровни нейтрофилов нормальной плотности по сравнению со здоровыми лицами. Спонтанное и стимулированное РМА и *E. coli* высвобождение сцДНК как LDN, так и нейтрофилами нормальной плотности у больных ББ было значительно выше, чем у здоровых лиц. Однако фагоцитарная активность LDN и синтез ими АФК

были низкими, что также характерно и для других воспалительных заболеваний.

В исследовании L. Li и соавт. [21] было установлено, что при ББ нейтрофилы высвобождали больше НВЛ и двуспиральной ДНК (дсДНК, маркер нетоза) по сравнению с контролем. Уровень дсДНК положительно коррелировал с содержанием СРБ. Нестимулированные и стимулированные РМА-нейтрофилы пациентов продуцировали значительно больше дсДНК, чем нейтрофилы здоровых лиц. О провоспалительной активности НВЛ при ББ свидетельствует активация синтеза провоспалительных цитокинов и интерферона γ макрофагами, что способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Т-хелперы 1-го типа. Изучение белкового состава НВЛ при ББ показало, что они содержат большое количество гистона H4, сывороточный

уровень которого значительно повышен у таких больных. Нейтрализация гистона H4 подавляла НВЛ-индуцированный синтез интерлейкина 8 макрофагами, но не ФНО α .

Заключение

Нейтрофильные гранулоциты являются одними из ключевых клеток в развитии ББ. Имеющиеся противоречивые данные об изменении функции нейтрофилов можно объяснить различиями в методологии проводимых исследований, изучаемой популяции (разные этническая принадлежность, клинические проявления, тяжесть заболевания и др.), подходах к определению активности ББ. Роль гиперактивации нейтрофильного звена в патогенезе заболевания несомненна, но она требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):553-63. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, modern principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):553-63. (In Russ.)].
2. Gül A. Pathogenesis of Behcet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015 Jul;37(4):413-8. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8. Epub 2015 Jun 12.
3. Perazzio SF, Andrade LEC, de Souza AWS. Understanding Behcet's Disease in the Context of Innate Immunity Activation. *Front Immunol*. 2020 Oct 20;11:586558. doi: 10.3389/fimmu.2020.586558. eCollection 2020.
4. Cho S, Kim J, Cho SB, et al. Immunopathogenic characterization of cutaneous inflammation in Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28(1):51-7. doi: 10.1111/jdv.12054. Epub 2012 Dec 6.
5. Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behcet's disease. *Int Immunopharmacol*. 2013 Dec;17(4):1206-10. doi: 10.1016/j.intimp.2013.07.017. Epub 2013 Aug 23.
6. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181-218. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023. Epub 2013 Sep 16.
7. Vogt KL, Summers C, Chilvers ER, Condliffe AM. Priming and de-priming of neutrophil responses in vitro and in vivo. *Eur J Clin Invest*. 2018 Nov;48 Suppl 2:e12967. doi: 10.1111/eci.12967. Epub 2018 Jul 5.
8. Никитина МЮ, Пономарева АА, Даминова АГ и др. Жизнеспособность, ультраструктура и миграционная активность нейтрофилов после фагоцитоза синтетических микрокапсул. Цитология. 2020;(2):129-40. [Nikitina MYu, Ponomareva AA, Daminova AG, et al. Viability, ultrastructure and migration activity of neutrophils after phagocytosis of synthetic microcapsules. *Tsitologiya*. 2020;(2):129-40. (In Russ.)].
9. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, et al. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1996 Feb;55(2):128-33. doi: 10.1136/ard.55.2.128.
10. Triolo G, Accardo-Palumbo A, Triolo G, et al. Enhancement of endothelial cell E-selectin expression by sera from patients with active Behcet's disease: moderate correlation with anti-endothelial cell antibodies and serum myeloperoxidase levels. *Clin Immunol*. 1999 Jun;91(3):330-7. doi: 10.1006/clim.1999.4687.
11. Carletto A, Pacor ML, Biasi D, et al. Changes of neutrophil migration without modification of in vitro metabolism and adhesion in Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1997 Jul;24(7):1332-6.
12. Sobel JD, Haim S, Obiedeanu N, et al. Polymorphonuclear leucocyte function in Behcet's disease. *J Clin Pathol*. 1977 Mar;30(3):250-3. doi: 10.1136/jcp.30.3.250.
13. Neves FS, Carrasco S, Goldenstein-Schainberg C, et al. Neutrophil hyperchemotaxis in Behcet's disease: a possible role for monocytes orchestrating bacterial-induced innate immune responses. *Clin Rheumatol*. 2009 Dec;28(12):1403-10. doi: 10.1007/s10067-009-1261-5. Epub 2009 Aug 25.
14. Murad M, Low L, Davidson M, et al. Low density neutrophils are increased in patients with Behcet's disease but do not explain differences in neutrophil function. *J Inflamm (Lond)*. 2022 Mar 31;19(1):5. doi: 10.1186/s12950-022-00302-1.
15. Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, et al. Neutrophil activation in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2001;19(5 Suppl 24):S19-24.
16. Atalay G, Eksioğlu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H. The effects of nitric oxide donors and inhibitors on neutrophil functions in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2002;20(4 Suppl 26):S17-20.
17. Perazzio SF, Soeiro-Pereira PV, de Souza AW, et al. Behcet's disease heterogeneity: cytokine production and oxidative burst of phagocytes are altered in patients with severe manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2015;33(6 Suppl 94):S85-95. Epub 2015 Sep 22.
18. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum*. 1995 Mar;38(3):426-33. doi: 10.1002/art.1780380321.
19. Yoshida T, Tanaka M, Sotomatsu A, et al. Serum of Behcet's disease enhances superoxide production of normal neutrophils. *Free Radic Res*. 1998 Jan;28(1):39-44. doi: 10.3109/10715769809097874.
20. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, et al. Neutrophil Activation Promotes Fibrinogen Oxidation and Thrombus Formation in Behcet Disease. *Circulation*. 2016 Jan 19;133(3):302-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017738. Epub 2015 Nov 19.
21. Li L, Yu X, Liu J, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Aberrant Macrophage Activation in Behcet's Disease. *Front Immunol*. 2021 Feb 5;11:590622. doi: 10.3389/fimmu.2020.590622. eCollection 2020.
22. Sheshachalam A, Srivastava N, Mitchell T, et al. Granule protein processing and regulated secretion in neutrophils. *Front Immunol*. 2014 Sep 19;5:448. doi: 10.3389/fimmu.2014.00448. eCollection 2014.
23. Gierlikowska B, Stachura A, Gierlikowski W, Demkow U. Phagocytosis, Degranulation and Extracellular Traps Release by Neutrophils-The Current Knowledge, Pharmacological Modulation and Future Prospects. *Front Pharmacol*. 2021 May 4;12:666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732. eCollection 2021.
24. Deger O, Orem A, Akyol N, et al. Polymorphonuclear leukocyte elastase levels in patients with Behcet's disease. *Clin Chim Acta*. 1995 May 15;236(2):129-34. doi: 10.1016/0009-8981(95)06033-a.
25. Novak T, Fortune F, Bergmeier L, et al.

- Neutrophil elastase and endogenous inhibitors in Behcet's disease saliva. *Clin Exp Immunol*. 2020 Oct;202(1):93-105. doi: 10.1111/cei.13483. Epub 2020 Jul 29.
26. Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, et al. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2000;18(4):495-8.
27. Köse K, Dogan P, Ascioğlu M, et al. Oxidative stress and antioxidant defenses in plasma of patients with Behcet's disease. *Tohoku J Exp Med*. 1995 Aug;176(4):239-48. doi: 10.1620/tjem.176.239.
28. Mumcu G, Cimilli H, Karacaylı U, et al. Salivary levels of antimicrobial peptides Hnp 1-3, LI-37 and S100 in Behcet's disease. *Arch Oral Biol*. 2012 Jun;57(6):642-6. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.11.003. Epub 2011 Dec 5.
29. Shaat RM, Meadawy S, Rizk EM, et al. The significance of α -defensins 1-3 in Behcet's disease: A case-control study among Egyptian patients. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2020;47:1-8. doi: 10.1186/s43166-020-00026-1
30. Cakir MZ, Oktayoglu P, Mete N, et al. AB0576 Serum cathelicidin (IL 37) levels in patients with Behcet's disease and its association with disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:1749
31. Bayrakci N, Ozkan G, Kara SP, et al. Serum Calprotectin Level as an Inflammatory Marker in Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Int J Hypertens*. 2022 Jan 21;2022:6912502. doi: 10.1155/2022/6912502. eCollection 2022.
32. Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, et al. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behcet's disease and its association with disease activity and quality of life. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Apr;75(2):106-12. doi: 10.3109/00365513.2014.984319. Epub 2014 Dec 4.
33. Omma A, Sandikci SC, Colak S, et al. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behcet's disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Dec;35(6):609-13. doi: 10.5114/pdia.2017.71269. Epub 2018 Nov 13.
34. Esatoglu SN, Hatemi I, Ozguler Y, et al. Faecal but not serum calprotectin levels look promising in predicting active disease in Behcet's syndrome patients with gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2018;36(6 Suppl 115):90-6. Epub 2018 Dec 13.
35. Karadag A, Dogan H. Serum Calprotectin and Iron Metabolism Biomarker Levels in Behcet's Disease. *Turkish Journal of Osteoporosis*. 2021;27:140-4. doi: 10.4274/tod.galenos.2021.45403
36. Koray M, Atalay B, Akgul S, et al. Relationship between salivary calprotectin levels and recurrent aphthous stomatitis: A preliminary study. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(3):271-5. doi: 10.4103/njcp.njcp_23_17.
37. Özseker B, Sahin C, Özseker HS, et al. The Role of Fecal Calprotectin in Evaluating Intestinal Involvement of Behcet's Disease. *Dis Markers*. 2016;2016:5423043. doi: 10.1155/2016/5423043. Epub 2016 Aug 24.
38. Simsek C, Armagan B, Benazir H, et al. Fecal S100A12 as a Biomarker in Behcet's Disease. *Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi*. 2021;12(3):616-24. doi: 10.31067/acusaglik.928333
39. Kim DH, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32(3):595-601. doi: 10.1111/jgh.13530.
40. Pay S, Abbasov T, Erdem H, et al. Serum MMP-2 and MMP-9 in patients with Behcet's disease: do their higher levels correlate to vasculo-Behcet's disease associated with aneurysm formation? *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2007;25(4 Suppl 45):S70-5.
41. Fayed A, Ganab S. Pathogenetic Role of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix metalloproteinase-9 in Behcet's Disease. *Life Sci J*. 2012;9(3):706-12.
42. Aksoy Y, Ercan A, Dalmizrak O, et al. The determination of matrix metalloproteinase 9 activity and gene expression levels in Behcet's disease patients with aneurysmal complications. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr;30(4):515-9. doi: 10.1007/s10067-010-1559-3. Epub 2010 Sep 15.
43. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019 May 16;133(20):2178-85. doi: 10.1182/blood-2018-11-844530. Epub 2019 Mar 21.
44. Michailidou D, Mustelin T, Lood C. Role of Neutrophils in Systemic Vasculitides. *Front Immunol*. 2020 Dec 17;11:619705. doi: 10.3389/fimmu.2020.619705. eCollection 2020.
45. Perazzio SF, Soeiro-Pereira PV, Dos Santos VC, et al. Soluble CD40L is associated with increased oxidative burst and neutrophil extracellular trap release in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2017 Oct 19;19(1):235. doi: 10.1186/s13075-017-1443-5.
46. Safi R, Kallas R, Bardawil T, et al. Neutrophils contribute to vasculitis by increased release of neutrophil extracellular traps in Behcet's disease. *J Dermatol Sci*. 2018 Nov;92(2):143-50. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.08.010. Epub 2018 Aug 31.
47. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1274-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214335. Epub 2019 May 30.
48. Chen J, Liu T, He J, Liu Y. Correspondence on 'Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease'. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 24;annrheumdis-2020-219472. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219472. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.05.2022/1.07.2022/5.07.2022

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. All the authors have approved the final version of the manuscript.

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Лисицына Т.А. <http://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

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

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

Терапия остеоартрита коленных суставов с точки зрения доказательной медицины: ожидаемые краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные результаты применения рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата

Денисов Л.Н.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹, Дыдыкина И.С.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Родионова С.С.³, Кочиш А.Ю.⁴, Трофимов Е.А.⁵, Якупов Э.З.⁶, Якупова С.П.⁶, Елисеева Л.Н.⁷

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Научно-клинический центр остеопороза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Краснодар

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; ⁴Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. академика Байкова, 8; ⁵Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Потребность в эффективных препаратах для терапии остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС) постоянно растет. В современных руководствах рекомендуется применять при этом заболевании симптоматические средства замедленного действия (SYSADOA), такие как глюкозамин (ГКА). Среди различных лекарственных средств, содержащих ГКА, высокая биодоступность и клиническая эффективность доказаны только для рецептурного кристаллического ГКА сульфата (рГКАС). В нескольких метаанализах и сетевых метаанализах было показано, что рГКАС в дозе 1500 мг 1 раз в сутки превосходит по эффективности другие продукты на основе ГКА (такие как ГКА гидрохлорид с натрия сульфатом или без него) и комбинации ГКА с хондроитина сульфатом (ХС) с точки зрения снижения интенсивности боли и улучшения функционального состояния. В этих исследованиях был подтвержден благоприятный профиль безопасности рГКАС, который по частоте развития нежелательных явлений был сопоставим с плацебо. Фармакоэкономические исследования также продемонстрировали большую экономическую эффективность рГКАС по сравнению с другими лекарственными средствами ГКА.

Группа российских экспертов на совещании консультативного комитета рассмотрела свидетельства в пользу применения рГКАС и доказательства его эффективности при лечении ОА КС в сравнении с другими продуктами, в состав которых входит ГКА, и фиксированной комбинации ГКА с ХС. С учетом полученных результатов использование рГКАС в дозе 1500 мг 1 раз в сутки рекомендовано в качестве рационального выбора для лечения ОА КС.

Ключевые слова: рецептурный кристаллический глюкозамина сульфат; остеоартрит; коленные суставы; эффективность лечения; метаанализ.

Контакты: Лев Николаевич Денисов; Lev-denisov1941@mail.ru

Для ссылки: Денисов ЛН, Алексеева ЛИ, Зоткин ЕГ и др. Терапия остеоартрита коленных суставов с точки зрения доказательной медицины: ожидаемые краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные результаты применения рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата. Современная ревматология. 2022;16(4):80–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-80-87

Evidence-based therapy for knee osteoarthritis: expected short-, medium-, and long-term outcomes of prescription crystalline glucosamine sulfate administration
 Denisov L.N.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Zotkin E.G.¹, Dydykina I.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Rodionova S.S.³, Kochish A.Yu.⁴, Trofimov E.A.⁵, Yakupov E.Z.⁶, Yakupova S.P.⁶, Eliseeva L.N.⁷

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow; ⁴National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg; ⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar
¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ³10, Priorova street, Moscow 127299, Russia; ⁴8, Academician Baikov street, St. Petersburg 195427, Russia; ⁵41, Kirochnaya st., St. Petersburg 191015, Russia; ⁶49, Butlerova street, Kazan 420012, Russia; ⁷4, Mitrofan Sedin street, Krasnodar 350063, Russia

The need for effective drugs for the treatment of knee osteoarthritis (OA) is constantly growing. Current guidelines recommend the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) such as glucosamine (GCA) in this disease. Among various drugs containing GCA, high bioavailability and clinical efficacy have been shown only for prescription crystalline GCA sulfate (pGCAS) administration. Several meta-analyses and network meta-analyses have shown that efficacy of pGCAS 1500 mg once daily is superior to other GCA-based products (such as GCA hydrochloride with or without sodium sulfate) and the combination of GCA with chondroitin sulfate (CS) in terms of reducing the intensity of pain and improving the functional state. These studies confirmed the favorable safety profile of pGCAS, which was comparable to placebo in the incidence of adverse events. Pharmacoeconomic studies have also demonstrated greater cost-effectiveness of pGCAS compared to other GCA drugs.

A group of Russian experts at a meeting of the advisory committee reviewed the evidence in favor of the use of pGCAS and evidence of its effectiveness in the treatment of knee OA in comparison with other products that include GCA, and the fixed combination of GCA with CS. Taking into account the results obtained, the use of pGCAS at a dose of 1500 mg once a day is recommended as a rational choice for the treatment of knee OA.

Keywords: prescription crystalline glucosamine sulfate; osteoarthritis; knee joints; effectiveness of treatment; meta-analysis.

Contact: Lev Nikolaevich Denisov; Lev-denisov1941@mail.ru

For reference: Denisov LN, Alekseeva LI, Zotkin EG, et al. Evidence-based therapy for knee osteoarthritis: expected short-, medium-, and long-term outcomes of prescription crystalline glucosamine sulfate administration. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):80–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-80-87

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание поражающее в основном опорные суставы, такие как коленные (КС) и тазобедренные, вызывающее боль, припухлость и скованность [1, 2]. ОА КС — самая распространенная форма ОА [3], и его медикаментозное лечение направлено на уменьшение симптомов и сдерживание прогрессирования болезни [4]. Симптоматические средства замедленного действия для лечения остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) являются ключевыми компонентами медикаментозного лечения ОА КС. К этому классу препаратов относятся различные средства, включая глюкозамин (ГКА), хондроитина сульфат (ХС), диациреин и неомыляемые соединения масел авокадо и соевых бобов [5]. Однако не для всех препаратов класса SYSADOA имеются высококачественные данные, подтверждающие их клиническую эффективность, и/или в равной мере обоснованные рекомендации в клинических руководствах [5, 6]. Неоднозначность мнений по поводу использования SYSADOA связана в основном с различным регуляторным статусом, доступностью этих лекарственных средств и использованием местных инструкций по их применению в разных странах и регионах мира [6–9]. В частности, ГКА представлен биологически активными добавками, безрецептурными и рецептурными препаратами, дженериками [6]. Среди множества продуктов, в состав которых входит ГКА, стабильно высокая биодоступность и клиническая эффективность были доказаны только для рецептурного кристаллического ГКА сульфата (pГКАС, или ГКА сульфат натрия хлорид), в котором ионы ГКА, сульфата, хлорида и натрия находятся в стехиометрическом соотношении 2:1:2:2 [4–6,

10, 11]. Алгоритм Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) рекомендует применять pГКАС для лечения ОА КС в качестве базисной терапии [4].

Проблема доступности и необходимость назначения SYSADOA, в частности различных препаратов ГКА, а также роль pГКАС обсуждались в 2018 г. на прошедшем в России заседании ведущих ревматологов, ортопедов и экспертов в области ОА. Эксперты подчеркнули растущую потребность в лекарственных средствах, которые эффективно ослабляют симптомы ОА при краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном применении, а также отметили их болезнью-модифицирующее действие на структуру суставов [12]. Эта неудовлетворенная потребность была рассмотрена в нескольких метаанализах, в которых изучалась эффективность pГКАС [4, 13, 14]. Кроме того, были проведены сетевые метаанализы (СМА), выявившие краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные эффекты pГКАС при лечении ОА КС [15–17]. Хотя метаанализы обычно дают достаточно полные ответы на поставленные вопросы, более точным методом считается СМА, который обеспечивает исчерпывающие высококачественные научные доказательства, позволяющие надежно и объективно оценить эффективность терапии, а также провести параллельное сравнение различных терапевтических подходов с возможностью прямого и непрямого сравнения в пределах одной модели [18]. Группа российских экспертов, в которую входили хирурги-ортопеды, ревматологи и два международных эксперта в области ОА, являющихся членами рабочей группы

по обновлению алгоритма ESCEO, приняла участие во второй встрече консультативного комитета в Москве 22 сентября 2019 г. На этой встрече были рассмотрены полученные в СМА клинические доказательства в пользу применения рГКАС для лечения ОА КС. Группа экспертов признала отличие рГКАС от других препаратов ГКА, позволяющее рекомендовать его в качестве SYSADOA первой линии для контроля симптомов ОА КС в рамках краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной терапии.

В настоящем обзоре оцениваются данные, подтверждающие целесообразность использования рГКАС при ОА КС, и подчеркивается, что по эффективности рГКАС превосходит другие лекарственные средства на основе ГКА и фиксированные комбинации (ГКА + ХС).

Препараты ГКА

ГКА (2-амино-2-дезоксид-Д-глюкоза) — аминотермостойкий природного происхождения, присутствующий в организме и необходимый для поддержания целостности хрящевой ткани [5, 19]. По химическим свойствам он является основанием с молекулярной массой (ММ) 179,17 г/моль [12, 19]. В препаратах ГКА, используемых для лечения ОА, это соединение содержится в форме солей ГКА — ГКА гидрохлорида (ГГ) и ГКА сульфата (ГС) [12, 19]. Наиболее доступной солью ГКА является ГГ (ММ — 215,56 г/моль), ее часто используют при производстве дженериков, безрецептурных препаратов ГКА и биологически активных добавок [8, 19, 20]. ГС (ММ — 456,43 г/моль) — гигроскопичное и очень неустойчивое соединение. Однако его можно стабилизировать с помощью запатентованного процесса с использованием натрия хлорида, в результате которого получают кристаллический ГС — фармакологически правильный препарат, т. е. рГКАС с ММ 573,31 г/моль. Только рГКАС, применяемый ежедневно в дозе 1500 мг, обладает высокой биодоступностью и доказанным фармакологическим эффектом [7, 8, 19, 20]. Помимо рГКАС, на рынке представлено множество безрецептурных продуктов и биологически активных добавок, в том числе содержащих ГГ и ГС, ненадлежащего качества. Такие продукты отличаются от кристаллической формы (рГКАС) по биодоступности [4, 19]. Таким образом, эффективность препарата зависит от того, отвечает ли он требованиям, предъявляемым к фармакологически правильным препаратам. Для сравнения эффективности и безопасности различных лекарственных средств на основе ГКА было проведено несколько исследований [13, 14].

Эффективность рГКАС

Основную оценку эффективности рГКАС в отношении уменьшения симптомов и замедления структурных изменений при ОА КС проводили в двух исследованиях методом СМА [15, 16]. Кроме того, сравнению эффективности рГКАС и других лекарственных средств, в состав которых входит ГКА, были посвящены систематические обзоры и метаанализы [13, 14].

В кратко- и среднесрочных исследованиях методом СМА (длительность — 6 мес) оценивалась эффективность различных лекарственных препаратов, таких как гиалуроновая кислота для внутрисуставного введения (ГНКВВ), рГКАС, рецептурный ХС (рХС), витамин D и комбинация ГНКВВ и триамцинолона, которые используются в настоящее время для симптоматического лечения ОА КС. В анализ были включены

данные 80 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Все лекарственные препараты улучшали функциональные возможности КС и ослабляли боль, однако рГКАС с наибольшей вероятностью оказывался оптимальным средством терапии с точки зрения улучшения функции суставов, о чем свидетельствовало значение поверхности под кривой совокупного ранжирования (SUCRA), равное 0,94 (диапазон — 0—1, значения ближе к 1 указывают на более высокую вероятность того, что этот вариант является наилучшим выбором) [15, 21]. Лечение с применением рГКАС значительно улучшало функцию суставов (стандартизованная разность средних, СРС -0,44; 95% доверительный интервал, ДИ от -0,66 до -0,21), а также приводило к значимому снижению боли у пациентов с ОА КС (СРС -0,29; 95% ДИ от -0,58 до -0,004). Как рГКАС (СРС 0,27 мм; 95% ДИ 0,09—0,46), так и рХС (СРС 0,13 мм; 95% ДИ 0,01—0,25) по сравнению с плацебо эффективно замедляли сужение суставной щели (ССЩ) и существенно сдерживали прогрессирование структурных изменений, связанных с ОА. Одновременно было показано, что с точки зрения замедления структурных изменений суставов величина эффекта у рГКАС была в 2 раза больше, чем у рХС [15].

В рамках изучения долгосрочных эффектов с помощью СМА оценивались результаты использования различных лекарственных препаратов для лечения ОА КС на основании данных 47 РКИ, касающихся терапии длительностью ≥ 12 мес. В этих работах было изучено суммарно 33 вида фармакологических вмешательств и проанализированы такие результаты терапии, как влияние на боль в КС, функциональное состояние и структурные изменения сустава (определяемые по ССЩ при рентгенологическом обследовании). В 31 исследовании оценивалась динамика интенсивности боли в КС. Отмечено, что назначение нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) целекоксиба (СРС -0,18; 95% ДИ от -0,35 до -0,01) и рГКАС (СРС -0,29; 95% ДИ от -0,49 до -0,09) приводило к уменьшению боли, но с неопределенностью для всех оценок по сравнению с плацебо. После исключения из анализа исследований с высоким риском систематической погрешности оценок связь с уменьшением интенсивности боли (СРС -0,29; 95% ДИ от -0,49 до -0,10) сохранялась только в случае применения рГКАС [22]. Кроме того, рГКАС с наибольшей вероятностью был оптимальным вариантом для длительной терапии боли (значение SUCRA 0,92 против 0,79 у целекоксиба). Также в этой публикации сообщалось, что рГКАС значительно улучшал функциональный статус (СРС -0,32; 95% ДИ от -0,52 до -0,12), тогда как применение других видов вмешательств (в том числе других лекарственных средств на основе ГКА и фиксированной комбинации ГКА с ХС) не приводило к значимому восстановлению функционального статуса. С самой высокой вероятностью оптимальным средством терапии с целью улучшения функционального статуса являлся рГКАС (значение SUCRA 0,97) [22]. Применение рГКАС ассоциировалось со значимо более выраженным замедлением ССЩ (СРС -0,42; 95% ДИ от -0,65 до -0,19) по сравнению с плацебо, т. е. был продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект рГКАС [16]. Применение ХС и стронция ранелата также сопровождалось замедлением ССЩ, но с точки зрения влияния на ССЩ рГКАС с самой высокой вероятностью являлся оптимальным средством терапии (значение SUCRA 0,95) [22]. Кроме того, в фармакокинетическом исследовании комбинации ГКА с ХС было

показано, что ХС препятствует абсорбции ГКА и его попаданию в кровотоки и тем самым снижает биодоступность последнего и эффективность лечения. Важно отметить, что уменьшение боли при использовании этой комбинации не может быть объяснено более высокой концентрацией ГКА в кровотоке [23]. Таким образом, результаты исследования долгосрочных эффектов методом СМА показали, что другие лекарственные формы ГКА и фиксированная комбинация недостаточно эффективны в качестве средств для ослабления боли, улучшения функционального статуса и замедления структурных изменений суставов.

В Кокрановском обзоре, в котором по данным 25 РКИ оценивалась эффективность ГКА у 4963 пациентов с ОА, не удалось показать преимуществ применения ГКА по сравнению с плацебо в отношении купирования боли, улучшения функции и уменьшения тугоподвижности, если в анализ включали только исследования с адекватным сокрытием распределения пациентов по группам. Однако в результате анализа подгруппы РКИ, в которых изучалась эффективность рГКАС, было выявлено преимущество рГКАС по сравнению с плацебо по динамике боли (СРС -1,11; 95% ДИ от -1,66 до -0,57) и функционального статуса (СРС для индекса Лекена -0,47; 95% ДИ от -0,82 до -0,12). И, наоборот, при анализе исследований, в которых применяли препараты ГКА, отличные от рГКАС, различия по влиянию на боль и функцию суставов не достигали статистической значимости [14].

Результаты стратифицированного метаанализа, проведенного Р. Eriksen и соавт. [13], также подтвердили статистически значимое снижение боли при использовании рГКАС (СРС -1,07; 95% ДИ от -1,47 до -0,67). Анализ чувствительности по данным 3 исследований с низким риском систематической погрешности дополнительно подтвердил ослабление боли при назначении рГКАС (СРС -0,27; 95% ДИ от -0,43 до -0,12). В противоположность этому при анализе 5 исследований, несмотря на низкий риск систематической погрешности, не удалось показать статистически значимого влияния на динамику боли лекарственных средств, отличных от рГКАС (СРС 0,02; 95% ДИ от -0,08 до 0,12). Сделан вывод о том, что рГКАС демонстрирует превосходство по влиянию на боль при ОА по сравнению с другими лекарственными средствами на основе ГКА. Это превосходство рГКАС может быть объяснено уникальной стабилизированной системой доставки, которая обеспечивает повышенный уровень биодоступности ГКА у человека (44%) и достижение высокой концентрации ГКА в плазме крови [5]. Кроме того, режим приема препарата 1 раз в сутки (1500 мг), в отличие от дробных доз, позволяет достичь более высоких концентраций ГКА в крови, чем при использовании других препаратов [13]. Таким образом, рГКАС является рациональным выбором для достижения максимальной клинической эффективности у пациентов с ОА КС. Он обладает доказанной возможностью контроля боли, улучшения функционального статуса и замедления развития структурных изменений в суставах при краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной терапии [8, 15, 16].

Эффективность рГКАС также была продемонстрирована в лечении ОА мелких суставов. Результаты проведенного недавно ретроспективного наблюдательного исследования показали более высокую эффективность применения рГКАС в сочетании со стандартной терапией (физические упражнения и назначение парацетамола и/или НПВП) по сравнению с использованием только стандартной терапии при ОА суставов

кистей. У таких пациентов при назначении рГКАС через 3 и 6 мес статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшалась боль в суставах кистей и улучшалась функция суставов, согласно оценке по визуальной аналоговой шкале и функциональному индексу ОА кистей (Functional Index for Hand Osteoarthritis, FIHOA), по сравнению с контрольной группой. Терапия с применением рГКАС также сопровождалась статистически значимым ($p < 0,001$) снижением использования парацетамола и НПВП и приводила к значимому ($p < 0,001$) улучшению функционального статуса по опроснику НАQ (Health Assessment Questionnaire) в течение последующего 6-месячного наблюдения. Эти результаты показывают, что рГКАС эффективен не только при ОА КС, но и при ОА суставов кистей [24].

На заседании, проведенном в 2018 г., российские эксперты рекомендовали назначение рГКАС в качестве средства первой линии терапии ОА и разработали алгоритм медикаментозного лечения ОА в стандартной клинической практике в России [12]. В пользу рекомендации российских экспертов 2018 г., касающихся применения рГКАС в качестве средства первой линии терапии ОА, дополнительно свидетельствуют результаты, полученные при анализе данных клинических исследований в рассматриваемых здесь СМА [15]. В рекомендациях ESCO 2019 г. также поддержано использование рГКАС и настоятельно предлагается применять этот препарат в качестве средства первой линии долгосрочной базисной терапии ОА КС. При этом, согласно Системе классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation, GRADE), другие лекарственные средства на основе ГКА использовать не рекомендуется [4, 25]. Избранные рекомендации системы GRADE по ведению пациентов с ОА в кратком виде представлены в таблице [4].

Эффективность пероральных НПВП в сочетании с ГС

Пероральные НПВП играют центральную роль в медикаментозном лечении ОА КС и часто назначаются пациентам с персистирующими симптомами [4, 5, 26]. НПВП незначительно или умеренно ослабляют боль, при этом размер эффекта (Effect size, ES) находится в диапазоне от -0,35 (95% ДИ от -0,40 до -0,31) до -0,57 (95% ДИ от -0,69 до -0,45) или -0,58 (95% ДИ от -0,74 до -0,43) при использовании одобренной суточной дозы целекоксиба 200 мг/сут и максимальных одобренных суточных доз диклофенака 150 мг/сут либо этирикоксиба 60 мг/сут соответственно [27]. СМА исследований, посвященных длительной терапии, выявил, что единственным НПВП, обеспечивающим долговременное ослабление боли, является целекоксиб, однако его ES невелик (СРС -0,18; 95% ДИ от -0,35 до -0,01) [16]. В работах, в которых изучался совокупный эффект комбинации целекоксиба и ГС, было показано, что эта комбинация эффективно подавляла иммуноопосредованный воспалительный ответ, снижала степень повреждений, вызванных окислительным стрессом, и ослабляла суточную боль при ОА КС [28]. Оба лекарства уменьшали апоптоз и продукцию супероксидных радикалов, экспрессию супероксиддисмутазы, каталазы увеличивали выработку регулятора апоптоза BCL 2,4. Комбинация целекоксиба и ГС обладала лучшим выраженным ингибирующим эффектом в отношении интерлейкина 1 β , чем каждый из этих препаратов по отдельности. Наблюдалось синергичное действие целекоксиба и ГС на метаболизм хондроцитов у больных ОА [29].

Избранные рекомендации системы GRADE, предложенной ESCEO (адаптировано из [4])

Selected recommendations of the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) system proposed by ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) (adapted from [4])

Рекомендация	Сила рекомендации
1. Рекомендуется применять рГКАС в качестве первой линии долгосрочной базисной терапии ОА КС; другие лекарственные средства на основе ГКА использовать не рекомендуется	Сильная
2. Рекомендуется применять рецептурный ХС в качестве первой линии долгосрочной базисной терапии как альтернативу рГКАС, при этом необходимо отличать рецептурный препарат от низкокачественных продуктов, продаваемых без рецепта	Сильная
3. Комбинацию ГКА и ХС не следует использовать в качестве первой линии базисной терапии в связи с отсутствием лекарственной формы, содержащей оба средства рецептурного качества, а также отсутствием убедительных доказательств пользы для имеющих нерецептурных лекарственных форм	Слабая
4. Рекомендуется применять SYSADOA, отличные от ХС и рГКАС (т. е. НСАС и диацереин), в качестве альтернативных средств первой линии базисной терапии	Слабая
5. Возможно применение топических НПВП в качестве дополнительных средств анальгезии, используемых циклами, во время первой линии терапии (до назначения пероральных НПВП) при сохранении симптомов ОА после завершения первой линии базисной терапии	Сильная
6. Рекомендуется назначать пероральные НПВП (селективные или неселективные) в качестве второй линии терапии, если их используют только периодически или более длительными циклами; решение о применении пероральных НПВП должно быть основано на профиле рисков пациента. Целекоксиб (200 мг/сут) может служить предпочтительным пероральным НПВП благодаря сочетанию хорошей кратковременной эффективности при ОА в утвержденных дозах и более слабого токсического действия, особенно в отношении ЖКТ	Сильная

Примечание. НСАС — неомыляемые соединения авокадо и сои. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

В дополнение к влиянию на боль в КС комбинация SYSADOA и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) также могла оказывать репаративное действие на суставной хрящ у пациентов с ОА КС, что было продемонстрировано при сравнении репаративного эффекта рГКАС в комбинации с эторикоксибом и монотерапии эторикоксибом. В этом исследовании было обнаружено, что положительная динамика боли, скованности в суставе и функции, а также суммарной оценки по WOMAC при назначении комбинации рГКАС и эторикоксиба была более значимой, чем при использовании только эторикоксиба. Было показано, что после применения этой комбинации препаратов происходило существенное повышение уровня факторов, способствующих минерализации и образованию костной ткани, таких как белок кости, содержащий γ -карбоксиглутаминовую кислоту, и остеопротегерин. Кроме того, снижались уровни провоспалительных медиаторов, матричных металлопротеиназ, оксида азота и липидной пероксидазы, которые способствуют повреждению суставного хряща. Влияние комбинированной терапии на эти факторы и другие патологические механизмы ОА КС вносило вклад в сохранение хрящевой ткани [29]. Приведенные выше данные свидетельствуют о пользе применения рГКАС и пероральных селективных ЦОГ2-ингибиторов при ОА КС. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения класс-специфического эффекта ЦОГ2-ингибиторов и потенциальной пользы от совместного применения ингибиторов ЦОГ2 и ГС.

Согласно российскому алгоритму 2018 г., рГКАС рекомендуется использовать в комбинации с пероральными НПВП на более поздних этапах лечения — в качестве второй линии терапии у пациентов с персистирующими симптомами [12]. Алгоритм ESCEO 2019 г. также дает настоятельную рекомендацию применять пероральные НПВП в качестве

второй линии терапии, если их используют только периодически или более длительными циклами (см. таблицу) [4].

Безопасность рГКАС и НПВП

Общепризнано, что лечение рГКАС безопасно при длительном применении, а частота нежелательных явлений (НЯ) при такой терапии невысока и сопоставима с их частотой при использовании плацебо [8, 13, 30–34]. Этот препарат также безопасно назначать в комбинации с другими лекарственными средствами пожилым пациентам и пациентам с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, в клинических исследованиях было подтверждено, что применение рГКАС не влияет на метаболизм глюкозы крови у здоровых людей и пациентов с инсулинорезистентностью, поэтому применение рГКАС на фоне заболеваний печени считается безопасным [19, 35–37].

Сравнительные исследования безопасности рГКАС и пероральных НПВП продемонстрировали более благоприятный профиль безопасности рГКАС по сравнению с таковым НПВП, особенно с точки зрения влияния на ЖКТ [30, 38]. Применение пероральных НПВП связано с риском осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой (ССС) и мочевыделительной систем [39, 40]. Предпочтительным НПВП считается целекоксиб (200 мг/сут), который обладает в целом более благоприятным профилем безопасности и в меньшей степени оказывает негативное воздействие на ЖКТ, чем традиционные НПВП [4]. Тем не менее имеются неоднозначные свидетельства относительно риска ССС-осложнений, связанного с применением целекоксиба. В одних исследованиях выявлен повышенный риск таких осложнений, тогда как в других не отмечено повышенного риска ССС-осложнений на фоне терапии целекоксибом по сравнению с другими НПВП [41–44]. В целом с точки зрения обеспечения контроля

боли и с учетом профиля безопасности можно считать рГКАС и цеlexоксид предпочтительным выбором для лечения ОА КС, обеспечивающим оптимальный контроль симптомов. Согласно предложенной ESCEO системе рекомендаций GRADE, пожилым пациентам, пациентам с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском системных НЯ предпочтительнее назначать не пероральные, а топические НПВП [4].

Фармакоэкономические аспекты применения рГКАС

Длительный прием рГКАС может способствовать уменьшению стоимости лечения за счет снижения потребности в анальгетиках и НПВП [45, 46]. Фармакоэкономический анализ, проведенный О. Бруйере и соавт. [47], показал, что у пациентов, длительно принимавших рГКАС, снижалась потребность в симптоматических лекарственных средствах и использовании ресурсов системы здравоохранения (например, посещение врачей и обследования). Сравнение суммарных финансовых затрат, обусловленных ОА, у пациентов, длительно принимавших рГКАС, и у тех, кто получал плацебо, выявило, что лечение рГКАС было связано со статистически значимым ($p=0,024$) снижением затрат более чем на 50%. Анализ эффективности затрат с использованием инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) в ходе 6-месячного исследования установил существенное преимущество рГКАС по соотношению «затраты-эффективность» в сравнении с парацетамолом и плацебо при лечении пациентов с ОА КС [48]. Согласно данным Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), экономически эффективными считаются вмешательства с коэффициентом

ICER менее 23 000 евро на год добавленной качественной жизни (Quality-Adjusted Life Year, QALY) [48, 49]. В недавнем исследовании экономической эффективности, в котором сравнивали применение различных препаратов ГКА (рГКАС, ГС и ГГ) для лечения ОА, также было показано, что рГКАС имел высокую экономическую эффективность во всех временных точках, вплоть до истечения 3 лет после начала лечения при сравнении с плацебо (медиана коэффициента ICER: 5347,2 евро/QALY через 3 мес, 4807,2 евро/QALY через 6 мес и 11 535,5 евро/QALY через 3 года). Другие лекарственные формы ГКА были неэффективны с экономической точки зрения [50]. Таким образом, эти результаты также подчеркивают превосходство рГКАС над другими лекарственными средствами на основе ГКА с точки зрения экономической эффективности [50].

Заключение

Клинические данные свидетельствуют о том, что рГКАС оказывает болезнь-модифицирующее действие с доказанной эффективностью и безопасностью при краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном лечении ОА КС. Действующие рекомендации ESCEO настоятельно предписывают использовать рГКАС при ОА КС и не применять другие лекарственные средства на основе ГКА. Кроме того, фармакоэкономические исследования демонстрируют долгосрочное снижение потребности в сопутствующих анальгетиках и НПВП при длительной терапии с применением рГКАС. Экспертная группа рекомендует рГКАС (1500 мг 1 раз в сутки) в качестве обоснованного средства выбора для достижения максимальной клинической пользы у пациентов с ОА КС, так как этот препарат характеризуется длительным влиянием на прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. What is osteoarthritis (OA)? <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>.
- Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5-6):333-9. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.004. Epub 2016 Aug 18.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
- 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.
- Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
- Saengnipanthkul S, Waikakul S, Rojanasthien S, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis*. 2019 Mar;22(3):376-85. doi: 10.1111/1756-185X.13068. Epub 2017 Mar 23.
- Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):997-1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521. Epub 2016 Feb 26.
- Bruyere O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011. Epub 2015 Dec 2.
- Reginster JY, Cooper C, Hochberg M, et al. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2015 May;31(5):1041-5. doi: 10.1185/03007995.2015.1027183. Epub 2015 Mar 24.
- Herrero-Beaumont G, Rovati L. Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future Rheumatology*. 2006;(1):397-414.
- Цветкова ЕС, Иониченко НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis.

- Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(1):63-8. (In Russ.).
12. Lila AM, Denisov LN, Zotkin EG, et al. Pharmacological Management of Osteoarthritis with a Focus on Symptomatic Slow-Acting Drugs: Recommendations from Leading Russian Experts. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1; 27(8):e533-e539. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507.
 13. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1844-55. doi: 10.1002/acr.22376.
 14. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
 15. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1947-59. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8.
 16. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
 17. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
 18. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. Jan-Mar 2017;15(1):943. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2017.01.943. Epub 2017 Mar 15.
 19. Gnylorybov AM, Ter-Vartanian SK, Golovach IY, et al. Expert Opinion on the Extensive Use of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate in the Multimodal Treatment of Osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020 Aug 4;13:1179544120946743. doi: 10.1177/1179544120946743. eCollection 2020.
 20. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
 21. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017 Apr 12;6(1):79. doi: 10.1186/s13643-017-0473-z.
 22. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. (Supplementary content). *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
 23. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013. Epub 2009 Nov 10.
 24. Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, et al. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jun;32(6):1161-72. doi: 10.1007/s40520-019-01305-4. Epub 2019 Aug 19.
 25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
 26. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
 27. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
 28. Gang D, Xiaguang C, Kanghua Y, et al. Combined effect of celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory factors and oxidative stress indicators in patients with knee osteoarthritis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18(2):397-402.
 29. Cheleschi S, Tenti S, Giannotti S, et al. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8980. doi: 10.3390/ijms22168980.
 30. Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2020 Apr 16;15(1):150. doi: 10.1186/s13018-020-01648-z.
 31. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
 32. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67. doi: 10.1002/art.22371.
 33. Makhous R. Effectiveness and Safety of Glucosamine in the Treatment of Osteoarthritis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018;11:489.
 34. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
 35. 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.
 36. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Jan;27(1):14-27. doi: 10.1002/dmrr.1150. Epub 2010 Dec 7.
 37. Saghaei M, Karimi M, Bonakdaran S, Massoudnia N. Oral Glucosamine Effect on Blood Glucose and Insulin Levels in Patients With Non-Diabetic Osteoarthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arch Rheumatol*. 2016 Oct 1;31(4):340-5. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5632. eCollection 2016 Dec.
 38. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):9-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005. Epub 2019 Jan 11.
 39. Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1998 May; 48(5):469-74.
 40. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
 41. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
 42. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.
 43. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis.

- J R Soc Med.* 2006 Mar;99(3):132-40. doi: 10.1258/jrsm.99.3.132.
44. Al-Rashed F, Calay D, Lang M, et al. Celecoxib exerts protective effects in the vascular endothelium via COX-2-independent activation of AMPK-CREB-Nrf2 signalling. *Sci Rep.* 2018 Apr 19;8(1):6271. doi: 10.1038/s41598-018-24548-z.
45. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
46. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of Go-nArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S34-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009. Epub 2015 Oct 29.
47. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Feb;16(2):254-60. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.011. Epub 2007 Jul 27.
48. Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(6):756-62. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02362.x.
49. Developing NICE guidelines: the manual. Process and methods. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869>
50. Bruyere O, Reginster JY, Honvo G, Detilleux J. Cost-effectiveness evaluation of glucosamine for osteoarthritis based on simulation of individual patient data obtained from aggregated data in published studies. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Jun;31(6):881-7. doi: 10.1007/s40520-019-01138-1. Epub 2019 Feb 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2022/15.07.2022/18.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Виатрис». 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 Viatris. 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.

Денисов Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
 Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
 Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Родионова С.С. <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 Кочиш А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2466-7120>
 Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
 Якупов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>
 Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>
 Елисеева Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5275-3266>

Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия

Каратеев А.Е.

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

Хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС) — наиболее распространенная патология скелетно-мышечной системы, поражающая от 10 до 60% взрослой популяции в мире, вызывающая серьезные страдания, потерю трудоспособности и значительное ухудшение качества жизни. Одной из главных причин развития ХНБС следует считать остеоартрит (ОА) позвоночника — воспалительные и дегенеративные изменения фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, а также самого позвоночного столба (в частности, в рамках остеоита по типу Modic I). ОА позвоночника сопровождается нарушениями биомеханики, ноципластическими (периферическая и центральная сенситизация) и психоэмоциональными изменениями, формирующими целостную картину и различные фенотипы ХНБС.

Признавая ведущую роль ОА как причины ХНБС, при этом синдроме целесообразно использовать те же терапевтические подходы, что и при ОА периферических суставов. В частности, необходимо рассмотреть применение при ХНБС симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) в качестве основной патогенетической терапии. Алфлутон — один из наиболее популярных парентеральных SYSADOA, широко используемый в российской клинической практике. Этот препарат имеет хорошую доказательную базу: в настоящем обзоре приводятся данные 12 клинических исследований Алфлутона при ХНБС (n=1479), подтвердивших его эффективность и безопасность.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в спине; остеоартрит; фасеточные суставы; крестцово-подвздошные суставы; Modic I; биоактивный концентрат мелких морских рыб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022;16(4):88–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97

Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use **Karateev A.E.**

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

Chronic non-specific back pain (CNBP) is the most common pathology of the musculoskeletal system, affecting from 10 to 60% of the adult population in the world, causing severe suffering, disability and a significant deterioration in the quality of life. Osteoarthritis (OA) should be considered as one of the main reasons of the development of CNBP — inflammatory and degenerative changes in the facet and sacroiliac joints, as well as the spinal column itself (in particular, osteitis of the Modic I type). Spinal OA is accompanied by biomechanical disturbances, nociplastic (peripheral and central sensitization) and psycho-emotional changes that form a complete picture and various CNBP phenotypes.

Recognizing the leading role of OA as the cause of CNBP, it is advisable to use the same therapeutic approaches in this syndrome as in OA of peripheral joints. In particular, it is necessary to consider the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) in CNBP as the main pathogenetic therapy.

Alflutop is one of the most popular parenteral SYSADOA widely used in Russian practice. This drug has a good evidence base: this review presents data from 12 clinical trials of Alflutop in CNBP (n=1479), which confirmed its efficacy and safety.

Keywords: chronic nonspecific back pain; osteoarthritis; facet joints; sacroiliac joints; Modic I; bioactive concentrate of small marine fish.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):88–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97

Эффективное лечение любого заболевания возможно лишь при четком понимании его природы, механизма развития и основных элементов патогенеза, являющихся наиболее перспективными мишенями для фармакотерапии. Именно с такой позиции целесообразно рассматривать возможности терапии хронической неспецифической боли в спине (ХНБС) — самой распространенной патологии скелетно-мышечной системы и несомненного лидера среди причин обращения за медицинской помощью, временной и стойкой потери трудоспособности в современном мире [1, 2].

ХНБС — глобальная медицинская и социальная проблема, привлекающая пристальное внимание практикующих врачей самых разных специальностей (терапевтов, ревматологов, неврологов, хирургов-ортопедов, реабилитологов), ученых и организаторов медицины [1–4].

Считается, что острая боль в спине периодически возникает у каждого взрослого человека (ее средняя частота — 10–15 эпизодов на 100 жителей в год). Практически каждый 10-й случай острой боли в спине имеет тенденцию к хронизации (сохранению или прогрессированию в течение 3 мес и более) и формированию ХНБС [3, 4]. Так, в экономически развитых странах (США, Канаде, Западной Европе) данная патология отмечается у 20–40% взрослых жителей [5]. В странах Азии и Латинской Америки частота ХНБС во взрослой популяции достигает 57 и 67% [6]. Согласно глобальному исследованию влияния болезней и патологических состояний на состояние здоровья жителей 359 стран мира (GBD 2017), индекс DALY (Disability-adjusted life year — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), отражающий влияние заболевания на общую трудоспособность, составил для ХНБС 64 900 тыс. лет [7]. Затраты на лечение ХНБС, включающие фармако- и физиотерапию, инвазивные манипуляции и хирургические вмешательства, а также медицинскую и социальную реабилитацию, только в США превышают 134 млрд долл. в год [8]. Учитывая представленные выше данные, указывающие на тяжкое бремя ХНБС, совершенствование ее лечения и реабилитации представляется одним из наиболее важных и актуальных направлений медицинской науки.

Развитие ХНБС в соответствии с представлением о болезни как *биопсихосоциальном процессе* определяется двумя ключевыми явлениями. Первое из них — биологический базис, комплекс патоанатомических и патофизиологических изменений, вызывающих нарушение естественной структуры и функции скелетно-мышечной системы и появление симптомов (боли, скованности, мышечного напряжения, утомляемости и др.). Второе явление, играющее принципиальную роль в хронизации патологии, — неадекватная или избыточная нейроэндокринная и психоэмоциональная реакция макроорганизма на повреждение, связанное с биологической основой заболевания. Собственно, только сочетание этих явлений — биологического базиса и избыточной реакции — дает развернутую картину болезни, или клинического синдрома, определяющего страдания, психоэмоциональные нарушения, утрату трудоспособности и социальной активности [9, 10].

ХНБС: поиск морфологического источника

Определение биологической основы ХНБС имеет ведущее значение для выбора метода и «точки приложения» фармакотерапии, особенно если речь идет о локальной инъекционной терапии (ЛИТ) или интервенционных методах лече-

ния. Здесь есть и важный формальный аспект: лечение боли как таковой (а основной диагноз ХНБС в соответствии с МКБ-10 — люмбагия, М54.5) подразумевает лишь симптоматический подход, но не применение патогенетической терапии, что весьма ограничивает возможности врача. Поэтому как практикующие доктора, так и исследователи, всегда старались определить морфологическую основу ХНБС.

Такой морфологической основой, без сомнения, является патология структур позвоночного столба — «дегенеративно-дистрофические изменения», которые ранее в нашей стране обозначались архаичным диагнозом «остеохондроз», а в последнее время — терминами «спондилопатия», «фасеточный синдром», «дисфункция крестцово-подвздошных суставов» и т. д. [1, 2, 9]. Следует отметить, что ни один из этих «диагнозов» не устраивает ревматологов, привыкших к формулировкам, основанным на четких критериях.

Целесообразнее рассматривать хроническую патологию позвоночника в свете воспалительной и дегенеративной концепции поражения скелетно-мышечной системы, обосновывающей патогенез наиболее частого заболевания суставов — остеоартрита (ОА). Структура позвоночника по морфологическим и биомеханическим параметрам очень близка к таковой периферических суставов. Позвоночник представляет собой динамическую комбинацию элементов, стабилизированных мощными связками (передней и задней продольной, межостистыми, надостистыми, межпоперечными, желтыми), и костными сочленениями, прежде всего дугоотростчатými, или фасеточными, суставами (ФС). Соединение позвоночного столба и костей таза осуществляется за счет крестцово-подвздошных суставов (КПС). При этом сам позвоночный столб — это плотноэластическое сочленение костных и хрящевых структур (позвонков и межпозвоночных дисков), фиксированных связками, имеющих определенный момент движения, по сути, схожее по строению с малоподвижным суставом [2, 9, 11].

ФС, КПС и позвоночник в целом испытывают значительный механический стресс, связанный с прямохождением и сложной биомеханикой позвоночного столба. Аналогично крупным «нагрузочным» суставам — тазобедренным (ТБС) и коленным (КС) — в структурах позвоночника могут развиваться воспалительные и дегенеративные изменения, формирующие типовой патологический процесс, характерный для ОА [11, 12]. Так, очевидное сходство между деструктивными изменениями в позвоночнике и периферических суставах было показано в работе С.М.Е. Rustenburg и соавт. с характерным названием: «ОА и дегенерация межпозвоночных дисков: совершенно разные, но очень похожие» [13]. В частности, эти авторы обращают внимание на идентичные рентгенологические изменения в суставах и позвоночнике: сужение щели сустава или межпозвоночного пространства, субхондральный склероз и наличие остеофитов.

В обзоре R. Perolat и соавт. [14], специально посвященном этому вопросу, отмечена ведущая роль ОА ФС в развитии ХНБС. По мнению авторов, данная патология может быть причиной появления боли в спине в 15–45% случаев. Косвенным подтверждением этого может служить очень высокая частота рентгенологических изменений ФС, соответствующих критериям ОА (по данным компьютерной томографии), при анализе сплошной выборки пациентов 40 лет и старше, проведенном в ходе Фремингемского исследования. При этом была установлена линейная зависимость выявления признаков

ОА ФС от возраста: если у 40-летних пациентов картина ОА ФС определялась в 20–30%, то в возрасте 75 лет и старше — почти в 100% случаев [15].

Конечно, наличие рентгенологических симптомов ОА далеко не всегда ассоциируется с явными клиническими проявлениями этого заболевания. Так, по данным L. Kalichman и соавт. [15], при наличии ХНБС рентгенологические признаки ОА ФС были выявлены у 66,7%, а при отсутствии боли в спине — у 64,0% обследованных. Отсюда ясно, что для подтверждения причинной роли ОА ФС в развитии ХНБС требуются более веские доказательства. Например, метод прецизионного введения местных анестетиков (МА) в пораженный ФС: быстрое и максимально полное устранение боли после этой процедуры с высокой степенью точности указывает на роль ОА ФС в развитии ХНБС [16, 17]. Весьма показательным является классическое исследование L. Manchikanti и соавт. [18], которые провели подобное тестирование у 397 пациентов с ХНБС. Они выполнили внутрисуставную (в/с) инъекцию контрастного препарата в ФС (в максимально болезненной области), после чего под контролем рентгенографии убеждались в точности локализации иглы в суставе, а затем вводили МА (1% лидокаин). Тест считался положительным при немедленном уменьшении интенсивности боли $\geq 80\%$ по сравнению с исходным уровнем по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Через 3–4 нед проводилась повторная процедура с в/с введением под рентгенологическим контролем другого МА — 0,25% бупивакаина. Лишь при повторном положительном результате авторы исследования признавали конкретные пораженные ФС источником ХНБС (пациенты с данной патологией составили 31% обследованных).

Аналогичная ситуация наблюдается и при ОА КПС. Рентгенологические признаки этой патологии: сужение суставной щели КПС, наличие субхондрального склероза и остеофитов отмечаются у 40–50% лиц старше 40 лет и практически у 100% лиц старше 60 лет [19, 20]. Однако однозначной корреляции между признаками ОА КПС и развитием ХНБС нет, и только тест с прецизионным в/с введением МА позволяет определить связь между этими состояниями. Так, T.T. Simopoulos и соавт. [21] провели метаанализ 11 исследований (n=2098), в которых для подтверждения роли поражения КПС в развитии ХНБС использовалась тактика последовательных инъекций МА. Уменьшение боли $\geq 75\%$ после первой инъекции было зафиксировано у 10–64%, после второй — у 10–40% пациентов.

Причиной ХНБС могут быть воспалительные и дегенеративные изменения самого позвоночного столба. В связи с этим большой интерес представляет развитие остеоита тел позвонков, который по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяется как картина «отека костного мозга» и встречается примерно у 6% популяции. Серия исследований демонстрирует взаимосвязь этих изменений (Modic 1) с наличием и выраженностью ХНБС [21–23].

Хорошей иллюстрацией данного положения является работа J.H. Määttä и соавт. [24], которые проанализировали связь между изменениями поясничного отдела позвоночника, обнаруженными при МРТ, и клиническими проявлениями у 1142 пациентов. Было показано, что вероятность появления ХНБС была выше при любой градации Modic (1–3): отношение шансов (ОШ) — 1,48, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,01–2,18. Однако наличие костного отека (Modic 1)

ассоциировалось с наибольшим риском (ОШ 1,80; 95% ДИ 0,94–3,44). При этом была отмечена статистически значимая зависимость интенсивности боли от выраженности выявленных при МРТ изменений.

До настоящего времени неизвестна точная причина развития остеоита позвонков по типу Modic 1. Предполагается, что данная патология может возникать вследствие микропереломов костных балок из-за избыточной нагрузки при травмах и нарушениях биомеханики, из-за остеопороза, аутоиммунных и эндокринных нарушений, а также инфекции (в частности, *Propionibacterium acnes*) [25]. Но, независимо от этиологии, данный источник ХНБС очень важен для понимания природы этого страдания, поскольку развитие остеоита (локального костного отека по данным МРТ) считается одной из часто обсуждаемых причин развития выраженной боли при ОА крупных периферических суставов (КС или ТБС) [26].

Таким образом, обсуждая возможные источники ХНБС, следует учитывать три важные патологии, представляющие, по сути, варианты ОА позвоночника: ОА ФС, ОА КПС и остеоит тела позвонка (Modic 1). Другие структурные изменения позвоночного столба: формирование краевых остеофитов позвонков (процесс, линейно связанный с возрастом), обызвествление передней и задней продольных связок, дислокация межпозвоночных дисков (с формированием грыжи диска), спондилолистез, стеноз позвоночного канала и др. также ассоциируются с ХНБС, имеют воспалительную и дегенеративную природу и теоретически могут относиться к понятию ОА позвоночника [11–13].

Указанные положения были рассмотрены и поддержаны большой группой российских экспертов в ходе Совета экспертов, посвященного проблеме «ОА суставов позвоночника как причина хронической неспецифической боли в спине», резолюция которого была опубликована в 2019 г. [2].

ХНБС: патофизиологические аспекты, связанные с дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональными расстройствами

Как было отмечено выше, структурные изменения позвоночника — принципиально важный элемент развития ХНБС, однако только морфологической основы недостаточно для формирования полной картины заболевания. Хронизация боли происходит при изменении ее физиологического и психологического восприятия на фоне дисфункции ноцицептивной системы. Хроническое воспаление — фон, вызывающий постоянную активацию и сенсибилизацию периферических нервных окончаний ноцицептивных нейронов. Следствием этого становится периферическая сенсибилизация (ПС) — процесс, обусловленный активацией (открытием) ряда потенциал- и лиганд-зависимых трансмембранных ионных (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) каналов, что способствует снижению мембранного потенциала и потенциала действия ноцицептора [27–30].

Это приводит к уменьшению болевого порога: достаточно низкоинтенсивный болевой стимул в данном случае способен вызвать полноценный афферентный ноцицептивный сигнал, воспринимаемый центральной нервной системой (ЦНС) как умеренная или интенсивная боль. ПС определяет стойкую болевую афферентацию, которая запускает реакцию уже со стороны вышележащих отделов ноцицептивной системы, начиная с «первого переключения» нейронов на уровне

задних рогов спинного мозга (ЗРСМ) [29, 30]. Повторные эпизоды деполяризации мембран нейронов создают условия для накопления в перисинаптическом пространстве нейромедиаторов и нейротрофинов. Это, в свою очередь, вызывает ответ со стороны нейроглии и резидентных макрофагов в виде асептической воспалительной реакции, способствующей формированию так называемых ноципластических нарушений — стойких функциональных изменений мембранных структур (рецепторов и ионных каналов) нейронов. Следствием ноципластических изменений и нарушения нисходящей регуляции болевой системы (относительной недостаточности эндорфинной, эндоканнабиноидной и серотонинергической систем) становится прогрессирующее снижение болевой порога и усиление реакции на повторные (болевыми и неболевыми) стимулы («взвинчивание») — формируется феномен центральной сенситизации (ЦС) [10, 31, 32]. Стойкая болевая афферентация, усиливающая под влиянием ПС и ЦС полноценный болевой ответ на минимальные болевые и даже неболевые стимулы, становится тяжелым бременем для ЦНС: избыточная нейроэндокринная (ось ЦНС — гипоталамус — кора надпочечников и др.) и эмоциональная реакция приводит к дисбалансу нейромедиаторных систем с развитием депрессии и тревоги [10, 33]. Важным элементом патогенеза психоэмоциональных нарушений при хронических заболеваниях также становится системное повышение уровня провоспалительных медиаторов и цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 6, способного передавать сигнал через гематоэнцефалический барьер, вызывать активацию глиальных клеток и ноципластические изменения нейронов [10, 31, 32].

Так формируется вторая необходимая составляющая хронизации болезни (и развития ХНБС, в частности) — избыточная ноцицептивная, нейроэндокринная и эмоциональная реакция на периферические патологические стимулы. Ее патофизиологической основой являются ПС, ЦС и психоэмоциональные нарушения [9, 10, 34].

Широкое внедрение в практику нового удобного опросника для выявления ЦС — CSI (Central Sensitization Inventory), показало серьезный масштаб описанной проблемы. Так, согласно результатам метаанализа 16 исследований (n=2347), выполненного I. Schuttert и соавт. [35], количество пациентов с высоковероятной ЦС при ХНБС (CSI ≥ 40) составляет более 43%. Этот уровень оказался выше, чем при ОА КС и ТБС. L. Zolio и соавт. [36] в метаанализе 39 исследований, в которых изучалась частота ЦС у пациентов с ОА, показали, что распространенность ЦС по опроснику CSI при ОА КС достигает 36% (95% ДИ 12–59%), при ОА ТБС — 29% (95% ДИ 11–36%).

Особенности клиники ХНБС в зависимости от преобладающих патогенетических механизмов

Общая «формула» болезни — морфологический базис (воспалительные и дегенеративные изменения того или иного отдела скелетно-мышечной системы) + избыточная нейроэндокринная и эмоциональная реакция (ПС, ЦС и психоэмоциональные нарушения) — может реализовываться во множестве клинических вариантов (фенотипов), в зависимости от преобладающих элементов патогенеза, наличия коморбидной патологии и индивидуальных особенностей пациента. Так, ХНБС может проявляться механической, воспалительной, энтезопатической и невропластической болью [2, 37].

Наиболее распространенный вариант ХНБС — боль, которая возникает и/или усиливается при механической нагрузке: длительном нахождении в вертикальном положении, наклонах, поднятии груза. Типично появление «стартовой» боли (усиление боли в момент начала движения и постепенное стихание впоследствии) и практически полное прекращение болевых ощущений при отдыхе, в положении сидя или лежа. Причиной появления механической боли могут быть выраженные структурные изменения при ОА ФС и ОА КПС, приводящие к нарушениям биомеханики, растяжению фасций и мышечному напряжению, ПС с вовлечением механорецепторов и активацией трансмембранных клеточных каналов, в частности TRPV [37–39].

Воспалительная ХНБС — нередкое проявление активного процесса разрушения суставов (начальная, активная фаза ОА ФС и ОА КПС), а также остеоита тела позвонка (Modic 1) [22, 40, 41]. Боль в этом случае возникает в покое, в утренние часы, сопровождается ощущением скованности и уменьшается при движении и разминке. При этом варианте преобладают локальные воспалительные изменения с гиперпродукцией цитокинов и медиаторов воспаления. Такой вариант может сочетаться с системными метаболическими нарушениями, в частности с ожирением, которое определяет повышение системного уровня провоспалительных адипокинов [42]. Конечно, наличие воспалительной боли в спине (особенно соответствующей критериям Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS), требует исключения диагноза заболевания из группы спондилоартритов (СпА) [43]. Однако следует помнить, что воспалительная ХНБС — отнюдь не редкость и сама по себе. Так, D. Poddubnyu и соавт. [44] обследовали 403 пациентов с хронической воспалительной болью в спине, и 67,3% из них четко соответствовали критериям ASAS. При этом диагноз аксиального СпА был установлен в 44,6% случаев, т. е. у 281 из 403 пациентов воспалительная боль в спине имела неспецифический характер.

Определенные сложности вызывает диагностика варианта ХНБС, связанного с повреждением/воспалением связочного аппарата позвоночника — межпоперечных, межкостистых, передней и задней продольных, желтых связок. В этом случае превалирует распространенная, «линейная» боль с широкой иррадиацией, напоминающая люмбаго, которая возникает и усиливается при нагрузке на позвоночный столб [45, 46].

Явное несоответствие между структурными изменениями позвоночника и яркой, эмоционально окрашенной оценкой болевых ощущений, появление в описании симптомов так называемых невропатических дескрипторов («боль, как удар током», «разрезающая», «холодящая» и т. д.) позволяют заподозрить дисфункциональный или ноципластический характер ХНБС. В этом случае в механизме развития боли преобладают элементы ЦС и психоэмоциональные нарушения [9, 10, 37].

Патогенез ОА позвоночника и поиск фармакологических мишеней

Понимание ключевой роли ОА позвоночника как морфологического базиса ХНБС позволяет обсуждать вопрос о возможности патогенетической терапии этого синдрома. В настоящее время не вызывает сомнений то, что развитие ОА напрямую связано с персистирующим катаболическим воспалением, определяющим деструкцию ткани сустава и основные клинические проявления этого заболевания. Пус-

ковым моментом воспаления при ОА является механический стресс, возникающий на фоне перенесенных ранее травм, биомеханических и метаболических нарушений. При этом ведущими участниками патологического процесса становятся клетки неспецифического (врожденного) иммунитета — резидентные макрофаги, широко представленные в синовиальной оболочке сустава [27, 28]. Повреждение клеток сустава при избыточной нагрузке сопровождается появлением «обломков» и метаболитов различных макромолекул, таких как белки теплового шока (HSP60, HSP70 и HSP90), олигонуклеотиды, аденозиндифосфат, мочевая кислота, ионы H^+ , K^+ и Ca^{2+} , низкомолекулярные компоненты коллагена и гиалуроновой кислоты, фосфолипиды, свободные жирные кислоты, компоненты белков адгезии — кадгерины и катенины и др. Эти субстанции выполняют роль молекулярного паттерна повреждения (DAMP), активирующего через систему Toll-подобных рецепторов (TLR1–4) резидентные макрофаги, и вызывающего дифференцировку последних в агрессивную M1-субгруппу. Активированные макрофаги, в свою очередь, продуцируют ИЛ 1 — первый и чрезвычайно мощный трансдуктор механического, метаболического и иммунологического стресса, запускающий каскад синтеза других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, хемокинов (CXCL8, CCL2-5, CCL11, CXCL10), а также медиаторов воспаления и боли, прежде всего простагландина E_2 (ПГЕ $_2$) [10, 47–49]. Развивающееся воспаление привлекает новые эффекторные клетки (моноциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, естественные киллеры), благодаря которым выраженность местной воспалительной реакции быстро нарастает. Факторы аутоагрессии: синтезируемые нейтрофилами свободные радикалы, активированный комплемент, агрессивные протеолитические ферменты — матриксные металлопротеиназы (ММП) 1–9 и ADAMTS5 (агреканазы) — осуществляют дальнейшую деструкцию поврежденных клеток и элементов межклеточного матрикса (МКМ) [10, 47–49].

Конечно, воспаление изначально носит приспособительный и циклический характер: оно призвано устранить потерявшие жизнеспособность и запустившие программу апоптоза клетки, убрать клеточный детрит и обломки макромолекул МКМ, освободив тем самым плацдарм для дальнейших репаративных процессов. Одновременно с началом воспаления запускается процесс его контроля: ИЛ4-зависимая дифференцировка «чистильщиков» (M2-альтернативных макрофагов), разрушающих иммунокомпетентные клетки и цитокины; синтез противовоспалительных цитокинов и медиаторов — ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, резолвинов и марезинов, а также факторов роста — сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), трансформирующего фактора роста (ТФР), костных морфогенетических пептидов (BMPs), фактора роста нервов (ФРН) и др. [50, 51]. Однако выраженные биомеханические нарушения, повторный механический стресс, дефекты регуляции воспаления, среди которых важную роль играет так называемое *inflammaging* (накопление с возрастом хромосомных aberrаций, запускающих внутриклеточные сигнальные пути и делающих стареющие клетки постоянным источником аутоиммунной стимуляции), а также коморбидная патология нарушают цикличность воспаления и приводят к его хронизации [27, 28]. С возрастом человеческий организм утрачивает способность эффективной репарации высоко-

дифференцированных клеток, поэтому гиперпродукция факторов роста вызывает развитие дегенеративных процессов: фиброз, неоваскуляризация, неонейрогенез и гетеротопическую ossификацию [10, 47–49].

Патогенетические механизмы, определяющие развитие ОА ФС и ОА КПС, а также воспалительные и дегенеративные изменения позвонков и межпозвоночных дисков, в частности связанные с гиперпродукцией цитокинов, хемокинов и факторов роста, хорошо изучены в серии лабораторных и клинических исследований [52–56]. По сути, патогенез аксиального ОА не отличается от механизма развития ОА периферических суставов.

Понимание единства природы ОА любой локализации определяет идентичность подходов к патогенетической терапии, направленной на торможение воспалительной реакции, дегенеративных и ноципластических процессов [9, 57].

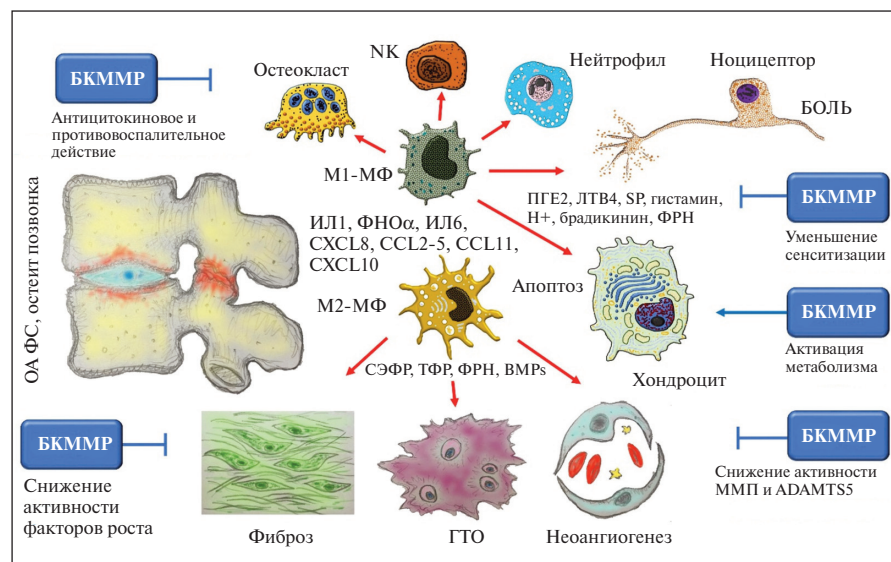
Патогенетическая терапия ХНБС: место Алфлутона®

До настоящего времени единая система лечения ОА позвоночника не разработана [58, 59]. Так, в недавно опубликованном систематическом обзоре A. Baroncini и соавт. [60], посвященном терапии ОА ФС, основное место уделяется ЛИТ — применению МА, глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, но не системным подходам. Согласно резолюции российского Совета экспертов, посвященной проблеме ОА суставов позвоночника как причины ХНБС, ведение пациентов с данной патологией целесообразно согласовывать с принципами, определенными в российских рекомендациях по терапии ОА КС и ТБС. Это комбинированное использование медикаментозных и немедикаментозных методов, лекарственных средств для контроля основных симптомов (включая нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП — и ЛИТ глюкокортикоидами), а также симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) как принципиально важного компонента патогенетической терапии [2].

Одним из наиболее популярных SYSADOA, используемых в российской клинической практике, является биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР) Алфлутоп®, предназначенный для парентерального применения. В недавно опубликованном описательном обзоре мы представляли преимущества этого препарата, основанные на оригинальном механизме действия и серьезной доказательной базе (данные 37 клинических работ, включая 2 двойных слепых контролируемых исследования) [61].

БКММР — очищенный, депротеинизированный и депептидизированный продукт биологического происхождения, в состав которого входит раствор сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярных пептидов, аминокислот и микроэлементов. Механизм действия БКММР до конца не изучен (в этом он сходен с таковым других SYSADOA). Тем не менее серия исследований демонстрирует такие фармакологические эффекты БКММР, как подавление активности агрессивных протеолитических ферментов (ММП и ADAMTs), способность связывать молекулы адгезии (ICAM) и многие провоспалительные цитокины (ИЛ6 и ФНО α), что приводит к блокированию внутриклеточных сигнальных путей (в частности, NF- κ B/IKK), уменьшению воспалительного повреждения и апоптоза костных и

хрящевых клеток. БКММР может снижать образование факторов роста (СЭФР, ТФР, BMPs), замедляя тем самым прогрессирование дегенеративных изменений (неоангиогенез, фиброз и формирование остеофитов). Этот препарат стимулирует метаболизм хондроцитов и ускоряет синтез эндогенных протеогликанов, составляющих основу МКМ хрящевой ткани и протеинового базиса синовиальной жидкости и определяющих их гидрофильность и реологические (вязкостные) параметры [62–64]. Эти фармакологические свойства БКММР предполагают благоприятное действие при лечении ОА позвоночника (см. рисунок).



Основные звенья патогенеза ОА позвоночника и «точки приложения» БКММР (Алфлутоп®). ГТО – гетеротопическая оссификация; ЛТ – лейкотриен; МФ – макрофаги; NK – естественные киллеры; SP – субстанция Р

The main links in the pathogenesis of OA of the spine and the "points of application" of bioactive concentrate of small marine fish. ГТО – heterotopic ossification; ЛТ – leukotriene; МФ – macrophages; NK – natural killers; SP – substance P

В литературе нам удалось найти 12 оригинальных клинических исследований (КИ, n=1479), в которых изучалось лечебное действие БКММР при ХНБС: рассматривались диагнозы «остеохондроз», «вертеброгенная люмбоишалгия», «цервикобрахиалгия», «боль в спине», «хроническая боль в нижней части спины» (см. таблицу) [65–76]. К сожалению, различия в планировании КИ и методиках определения эффекта лечения являются препятствием для выполнения полноценного метаанализа. Следует отметить, что, помимо наиболее популярной схемы курсового внутримышечного (в/м) введения БКММР, в ряде работ оценивалось паравертебральное (п/в) или комбинированное применение различных методов инъекционного введения этого препарата.

Анальгетический эффект курса в/м инъекций БКММР при ХНБС позволяет оценить суммарные данные 7 КИ, в которых было показано уменьшение выраженности болевых ощущений на 26,8–72,9% относительно исходного уровня (в среднем на 56,4%). К числу наиболее информативных работ, посвященных действию БКММР при ХНБС, следует отнести исследование О.С. Левина и соавт. [67]. Это двойное слепое плацебо-контролируемое КИ, в котором

83 пациента с люмбоишалгией получили курс в/м (№20 по 1,0 мл) или п/в (№5, введение в 4 точки по 0,25 мл) инъекций БКММР. При этом для каждой из групп активной терапии использовался соответствующий контроль в виде в/м или п/в инъекций физиологического раствора. Использование как в/м, так и п/в инъекций БКММР продемонстрировало статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо: пропорция пациентов с хорошим или умеренным эффектом составила в группах активной терапии 61 и 69%, контроля – 40 и 49% соответственно (p<0,05).

В работе В.В. Ковальчука и соавт. [71] (n=600) сравнивалось действие короткого курса в/м инъекций БКММР (№10) с аналогичными курсами других парентеральных SYSADOA: глюкозамина сульфата, остеохондрина и хондроитина. Оказалось, что БКММР статистически значимо превосходил препараты контроля по частоте полного или практически полного купирования боли (снижение до <30 мм по ВАШ).

С.А. Живолупов и соавт. [74] сравнивали лечебный потенциал курса в/м инъекций БКММР 1,0 мл №20 в комбинации с приемом НПВП и монотерапии НПВП (мелоксикам 7,5 мг/сут). Спустя 3 мес после начала лечения комбинация БКММР и мелоксикама продемонстрировала статистически значимое преимущество в отношении купирования боли, улучшения функции по опроснику Роланда–Морриса (ОРМ), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (Sciatica Bother-someness Index, SBI), наличия признаков невропатической боли (Douleur Neuropathique 4 questions, DN4) и необходимости в использовании НПВП.

Самое продолжительное исследование эффекта повторных курсов в/м и п/в введения БКММР при ХНБС было проведено Е.Ю. Радоуцкой и соавт. [73]. В течение всего наблюдения, охватившего 5 лет, отмечались хороший контроль симптомов и снижение частоты рецидивов ХНБС.

Большой интерес представляет недавно завершённое исследование ЦЕЙТНОТ, в котором оценивались результаты применения БКММР у 41 пациента с ХНБС. Через 3 мес после начала лечения отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли (в среднем с 83,6±12,7 до 61,2±10,1 мм по ВАШ) и функциональных нарушений (с 10,7±1,1 до 4,5±1,7 балла по ОРМ), p<0,05. Важным аспектом данного исследования стала оценка концентрации ФНОα: она статистически значимо снижалась у пациентов, которые исходно имели повышенный уровень данного цитокина. При этом была выявлена четкая корреляция между динамикой содержания ФНОα, выраженности боли и признаков невропатической боли (опросник DN4) [75].

Еще одной работой, подтверждающей способность БКММР влиять на ноципластическую составляющую хро-

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ХНБС
Clinical studies of the effectiveness of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop®) in CNBP

Источник	Диагноз, лечение, наблюдение	Результат	НР
Ф.А. Хабиров и соавт., 2004 [65]	Пациенты с ХНБС (шейный, грудной, поясничные отделы; n=38). Группа 1 – БКММР в/м ежедневно №20; группа 2 – БКММР в/м ежедневно №20 + НПВП; группа 3 – только НПВП. Оценка динамики боли через 1 мес	Снижение боли (ВАШ 0–10 см): группа 1 – до 2,3±1,6 см; группа 2 – до 2,1±1,5 см; группа 3 – до 3,7±1,8 см (p<0,05 для групп 1 и 2 в сравнении с группой 3)	Не отмечено
В.Н. Ходырев и Л.Г. Голикова, 2005 [66]	Пациенты с ХНБС (поясничный отдел; n=32). Группа 1 – БКММР в/м ежедневно №30 + НПВП (2 курса с интервалом в 6 мес); группа 2 – только НПВП. Оценка динамики боли через 12 мес (через 3 мес после завершения 2-го курса)	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 26,6±3,5 до 7,4±2,1 мм; группа 2 – с 24,1±2,6 до 18,6±2,3 мм (p<0,001)	Не отмечено
О.С. Левин и соавт., 2004 [67]	Пациенты с люмбоишиалгией (n=83). Группа 1 – БКММР в/м ежедневно 1,0 мл №20; группа 2 – БКММР п/в 2 раза/нед в 4 точки по 0,25 мл №5; группа 3: плацебо в/м №20; группа 4 – плацебо п/в 2 раза/нед в 4 точки №5. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение различных проявлений люмбоишиалгии (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 576,2±154,2 до 224,6±124,5 мм; группа 2 – с 589,7±133,9 до 204,9±114,5 мм; группа 3 – с 561,7±134,0 до 393,5±124,7 мм; группа 4 – с 592,3±123,9 до 337,0±124,2 мм (различия значимы с исходным уровнем и плацебо, p<0,05)	Встречались у 16% больных в группах БКММР и у 17% пациентов, получавших плацебо; наиболее часто – боль в месте инъекции
О.С. Левин и соавт., 2008 [68]	Пациенты с цервикобрахиалгией (n=209). Группа 1 – БКММР 1 мл в/м ежедневно №20; группа 2 – контроль. Оценка эффекта через 2 мес	Уменьшение спонтанной боли в шее по шкале цервикобрахиалгии: группа 1 – с 35,8±25,6 до 13,7±13,1 мм; группа 2 – с 36,4±27,3 до 24,2±21,5 мм (p<0,05)	Из-под наблюдения выпали 4 больных. У 9% больных – слабые и умеренные НР на БКММР, не потребовавшие прерывания терапии
А.Б. Данилов и соавт., 2010 [69]	Пациенты с ХНБС (n=30). БКММР 1 мл в/м ежедневно №20. Оценка эффекта через 8 нед	Уменьшение боли (ВАШ 0–10 см): с 5,7 до 3,2 см (p<0,001)	Не отмечено
Г.С. Кайшибаева, 2012 [70]	Пациенты с ХНБС (n=60). Группа 1 – комплексная терапия + БКММР п/в 1,0 мл ежедневно №10; группа 2 – контроль. Оценка эффекта после курса лечения	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 87,3±5,13 до 23,1±6,57 мм; группа 2 – с 85,4±5,41 до 51,7±7,81 мм	Не отмечено
В.В. Ковальчук, 2014 [71]	Пациенты с ХНБС (n=600). Группа 1 – БКММР 2,0 мл в/м №10; группа 2 – глюкозамин сульфат 2,0 мл в/м №10; группа 3 – остеохондрин 2,0 мл в/м №10; группа 4 – хондроитин 2,0 мл в/м №10. Все группы – прием НПВП до 7 дней. Оценка эффекта после курса лечения	Уменьшение боли в спине на 10–30 мм по ВАШ: группа 1 – 88,6%, группа 2 – 48,3%, группа 3 – 59,7%, группа 4 – 55,7% (p<0,05 при сравнении группы 1 со всеми остальными группами)	Не отмечено
В.П. Смирнов и соавт., 2018 [72]	Пациенты с люмбоишиалгией (n=159). Пункционная нуклеопластика с внутривидеоскопическим введением БКММР (авторская методика), затем п/в введение БКММР №5. Оценка результата через 12 мес	Хороший результат у 92%, удовлетворительный – у 8% больных	Не отмечено
Е.Ю. Радоуцкая и соавт., 2019 [73]	Ретроспективное наблюдение (n=87). Пациенты с ХНБС (шейный, поясничные отделы). Группа 1 – БКММР п/в 2 мл №10; группа 2 – БКММР в/м 1 мл №10. Оценка эффекта через 5 лет	Уменьшение боли (ВАШ 0–10 см): группа 1 – с 7,1 до 5,1 см; группа 2 – с 6,7 до 5,2 см. Среднее число обострений за год через 5 лет – 1,9 и 3,9 соответственно	Не отмечено
С.А. Живолупов и соавт., 2020 [74]	Пациенты с ХНБС (n=100). Группа 1 – БКММР 1 мл в/м ежедневно №20 + мелоксикам; группа 2 – только мелоксикам. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 68,4 до 18,3 мм; группа 2 – с 67,9 до 25,5 мм (p<0,05). Снижение значения ОРМ: группа 1 – с 8,4 до 3,0 баллов; группа 2 – с 7,9 до 4,0 баллов (p<0,001)	1 эпизод зуда после инъекции
И.Н. Самарцев и соавт., 2021 [75]	Исследование ЦЕЙТНОТ (n=41). Пациенты с ХНБС. БКММР в/м ежедневно 1 мл №20. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм) с 83,6±12,7 до 61,2±10,1 мм. Снижение показателя ОРМ – с 10,7±1,1 до 4,5±1,7 балла (p<0,05). Положительная динамика уровня ФНОα	Не отмечено

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Источник	Диагноз, лечение, мониторинг	Результат	НР
Живолупов С.А. и соавт., 2021 [76]	Исследование КВАНТ, пациенты с ХНБС (n=40). БКММР в/м через день 2 мл №10 Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм) с 63,2±9,4 до 41,1±8,0 мм. Снижение значения OPM – с 9,9±3,5 до 5,2±1,1 балла. Уменьшение показателя LANSS – с 14,2±2,1 до 9,6±1,5 балла (p<0,05)	Не отмечено

Примечание. НР — неблагоприятные реакции.

нической боли, стало исследование КВАНТ. Его участниками были 40 пациентов с ХНБС, получивших 10 последовательных в/м инъекций БКММР по 2 мл. Через 3 мес после начала терапии отмечалось значимое уменьшение не только интенсивности боли (в среднем с 63,2±9,4 до 41,1±8,0 мм по ВАШ) и функциональных нарушений (с 9,9±3,5 до 5,2±1,1 балла по OPM), но и невропатических симптомов (с 14,2±2,1 до 9,6±1,5 балла по опроснику LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) [76].

Принципиально важно, что ни в одном из приведенных выше исследований при использовании БКММР не было отмечено серьезных локальных или системных НР.

Заключение

ОА позвоночника — воспалительное и дегенеративное поражение ФС и КПС, а также самого позвоночного столба, сопровождающееся биомеханическими, ноципластическими и психоэмоциональными нарушениями, является важнейшей причиной развития ХНБС. Наиболее целесообразным подходом к лечению этого клинического синдрома следует считать применение комплекса медикаментозных и немедикаментозных методов, используемых при ОА периферических суставов. Одно из центральных мест здесь занимает применение SYSADOA, в частности БКММР, эффективность и безопасность которого при ХНБС доказаны в большой серии КИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7–16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16
- Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1–16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57:1–16. (In Russ.)].
- Wong CK, Mak RY, Kwok TS, et al. Prevalence, Incidence, and Factors Associated With Non-Specific Chronic Low Back Pain in Community-Dwelling Older Adults Aged 60 Years and Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2022 Apr;23(4):509–34. doi: 10.1016/j.jpain.2021.07.012. Epub 2021 Aug 24.
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, et al. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation*. 2014 Oct;17 Suppl 2:3–10. doi: 10.1111/ner.12018.
- Perrot S, Doane MJ, Jaffe DH, et al. Burden of chronic low back pain: Association with pain severity and prescription medication use in five large European countries. *Pain Pract*. 2022 Mar;22(3):359–71. doi: 10.1111/papr.13093. Epub 2021 Nov 26.
- Sharma S, McAuley JH. Low Back Pain in Low- and Middle-Income Countries, Part 1: The Problem. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 May;52(5):233–5. doi: 10.2519/jospt.2022.11145.
- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
- George SZ, Lentz TA, Goertz CM. Back and neck pain: in support of routine delivery of non-pharmacologic treatments as a way to improve individual and population health. *Transl Res*. 2021 Aug;234:129–40. doi: 10.1016/j.trsl.2021.04.006. Epub 2021 Apr 24.
- Яхно НН, редактор. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. [Yakhno NN, editor. *Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo* [Pain. Practical Guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p.]
- Puntillo F, Giglio M, Paladini A, et al. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Feb 26;13:1759720X21995067. doi: 10.1177/1759720X21995067. eCollection 2021.
- Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216–24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.
- Andersen MØ, Holst AK, Horn HC. Osteoarthritis of facet and sacroiliac joints. *Ugeskr Laeger*. 2020 Oct 12;182(42):V05200308.
- Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *JOR Spine*. 2018 Oct 19;1(4):e1033. doi: 10.1002/jsp2.1033. eCollection 2018 Dec.
- Perolat R, Kastler A, Nicot B, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):773–89. doi: 10.1007/s13244-018-0638-x. Epub 2018 Aug 8.
- Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine J*. 2010 Mar;10(3):200–8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.10.018. Epub 2009 Dec 16.
- Kwee RM, Kwee TC. Imaging of facet joint diseases. *Clin Imaging*. 2021 Dec;80:167–79. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.07.005. Epub 2021 Jul 26.
- Anaya JEC, Coelho SRN, Taneja AK, et al. Differential Diagnosis of Facet Joint Disorders. *Radiographics*. Mar-Apr 2021;41(2):543–58. doi: 10.1148/rg.2021200079. Epub 2021 Jan 22.
- Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 May 28;5:15. doi: 10.1186/1471-2474-5-15.
- Shibata Y, Shirai Y, Miyamoto M. The aging process in the sacroiliac joint: helical computed tomography analysis. *J Orthop Sci*. 2002;7(1):12–8. doi: 10.1007/s776-002-8407-1.
- Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jan;13(1):99–116. doi: 10.1586/ern.12.148.
- Simopoulos TT, Manchikanti L, Gupta S, et al. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy and Therapeutic Effectiveness of Sacroiliac Joint Interventions. *Pain Physician*. Sep-Oct 2015;18(5):E713–56.
- Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, et al.

- Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J.* 2016;25(11):3723-34. doi: 10.1007/s00586-016-4459-7.
23. Crockett MT, Kelly BS, van Baarsel S, Kavanagh EC. Modic Type 1 Vertebral Endplate Changes: Injury, Inflammation, or Infection? *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Jul;209(1):167-70. doi: 10.2214/AJR.16.17403. Epub 2017 Apr 12.
24. Määttä JH, Karppinen J, Paananen M, et al. Refined Phenotyping of Modic Changes: Imaging Biomarkers of Prolonged Severe Low Back Pain and Disability. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(22):e3495. doi: 10.1097/MD.0000000000003495.
25. Applebaum A, Nessim A, Cho W. Modic Change: An Emerging Complication in the Aging Population. *Clin Spine Surg.* 2022 Feb 1;35(1):12-7. doi: 10.1097/BSD.0000000000001168.
26. Maraghelli D, Brandi ML, Matucci Cerinic M, et al. Edema-like marrow signal intensity: a narrative review with a pictorial essay. *Skeletal Radiol.* 2021 Apr;50(4):645-63. doi: 10.1007/s00256-020-03632-4. Epub 2020 Oct 7.
27. Church MC, Workman JL, Suganuma T. Macrophages, Metabolites, and Nucleosomes: Chromatin at the Intersection between Aging and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 24;22(19):10274. doi: 10.3390/ijms221910274.
28. Rezus E, Cardoneanu A, Burlui A, et al. The Link Between Inflammation and Degenerative Joint Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 31;20(3):614. doi: 10.3390/ijms20030614.
29. Silva C, Oliveira D, Pestana-Santos M, et al. Chronic non-cancer pain in adolescents: a narrative review. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Jun 18;S0104-0014(21)00240-2. doi: 10.1016/j.bjane.2021.04.033. Online ahead of print.
30. Finco G, Evangelista M, Sardo S. Basic guide to chronic pain assessment: from neurophysiology to bedside. *Minerva Anesthesiol.* 2020 Dec;86(12):1321-30. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14573-5.
31. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF – Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 28;23(13):7191. doi: 10.3390/ijms23137191.
32. Harding EK, Zamponi GW. Central and peripheral contributions of T-type calcium channels in pain. *Mol Brain.* 2022 May 2;15(1):39. doi: 10.1186/s13041-022-00923-w.
33. Yepez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R, et al. Fibromyalgia and Depression: A Literature Review of Their Shared Aspects. *Cureus.* 2022 May 11;14(5):e24909. doi: 10.7759/cureus.24909. eCollection 2022 May.
34. Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med.* 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609.
35. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Dec 17;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
36. Zolito L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Aug;29(8):1096-116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
37. 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.
38. Molladavoodi S, McMorran J, Gregory D. Mechanobiology of annulus fibrosus and nucleus pulposus cells in intervertebral discs. *Cell Tissue Res.* 2020 Mar;379(3):429-44. doi: 10.1007/s00441-019-03136-1. Epub 2019 Dec 17.
39. Fozzato S, Baranzini N, Bossi E, et al. TRPV4 and TRPM8 as putative targets for chronic low back pain alleviation. *Pflugers Arch.* 2021 Feb;473(2):151-65. doi: 10.1007/s00424-020-02460-8. Epub 2020 Sep 21.
40. Paholpak P, Dedeogullari E, Lee C, et al. Do modic changes, disc degeneration, translation and angular motion affect facet osteoarthritis of the lumbar spine. *Eur J Radiol.* 2018 Jan;98:193-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.023. Epub 2017 Dec 2.
41. O'Leary SA, Paschos NK, Link JM, et al. Facet Joints of the Spine: Structure-Function Relationships, Problems and Treatments, and the Potential for Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:145-70. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120924. Epub 2018 Mar 1.
42. Cannata F, Vadalà G, Ambrosio L, et al. Intervertebral disc degeneration: A focus on obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Jan;36(1):e3224. doi: 10.1002/dmrr.3224. Epub 2019 Nov 16.
43. Kivity S, Gofrit SG, Baker FA, et al. Association between inflammatory back pain features, acute and structural sacroiliitis on MRI, and the diagnosis of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Jun;38(6):1579-85. doi: 10.1007/s10067-019-04432-5. Epub 2019 Jan 10.
44. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open.* 2018 Dec 5;4(2):e000825. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000825. eCollection 2018.
45. Siddiqi MA, Rahim MA, Khan MTI, Shikder AZH. Lumbar Ligament Sprain-degeneration and Prolapsed Lumbar Intervertebral Disc: A Frequent Missed Combination. *Cureus.* 2019 Jan 25;11(1):e3958. doi: 10.7759/cureus.3958.
46. Bermel EA, Barocas VH, Ellingson AM. The role of the facet capsular ligament in providing spinal stability. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2018 Oct;21(13):712-21. doi: 10.1080/10255842.2018.1514392.
47. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Jun 18. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1. Online ahead of print.
48. Roskar S, Hafner-Bratkovi I. The Role of Inflammasomes in Osteoarthritis and Secondary Joint Degeneration Diseases. *Life (Basel).* 2022 May 13;12(5):731. doi: 10.3390/life12050731.
49. Salucci S, Falcieri E, Battistelli M. Chondrocyte death involvement in osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 2022 Aug;389(2):159-70. doi: 10.1007/s00441-022-03639-4. Epub 2022 May 26.
50. Dalli J, Gomez EA, Jouvene CC. Utility of the Specialized Pro-Resolving Mediators as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Disease. *Biomolecules.* 2022 Feb 23;12(3):353. doi: 10.3390/biom12030353.
51. Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity.* 2022 Apr 12;55(4):592-605. doi: 10.1016/j.immuni.2022.03.016.
52. De Geer CM. Cytokine Involvement in Biological Inflammation Related to Degenerative Disorders of the Intervertebral Disk: A Narrative Review. *J Chiropr Med.* 2018 Mar;17(1):54-62. doi: 10.1016/j.jcm.2017.09.003. Epub 2018 Feb 1.
53. Johnson ZI, Schoepflin ZR, Choi H, et al. Disc in flames: Roles of TNF- and IL-1 in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater.* 2015 Sep 21;30:104-16; discussion 116-7. doi: 10.22203/ecm.v030a08.
54. Bisson DG, Sheng K, Kocabas S, et al. Toll-like receptor involvement in adolescent scoliotic facet joint degeneration. *J Cell Mol Med.* 2020 Oct;24(19):11355-11365. doi: 10.1111/jcmm.15733. Epub 2020 Aug 27.
55. Seidel MF, Netzer C, Chobaz V, et al. Localization of Nerve Growth Factor Expression to Structurally Damaged Cartilaginous Tissues in Human Lumbar Facet Joint Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022 Mar 1;13:783076. doi: 10.3389/fimmu.2022.783076. eCollection 2022.
56. Kim JS, Ali MH, Wydra F, et al. Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Dec;23(12):2242-51. doi: 10.1016/j.joca.2015.06.009. Epub 2015 Jun 25.
57. Rogers CJ, Hackney ME, Zubkoff L, Echt KV. The use of patient-led goal setting in the intervention of chronic low back pain in adults: a narrative review. *Pain Manag.* 2022 Jul;12(5):653-64. doi: 10.2217/pmt-2021-0118. Epub 2022 Mar 30.
58. Kim JH, Ham CH, Kwon WK. Current Knowledge and Future Therapeutic Prospects in Symptomatic Intervertebral Disc Degeneration. *Yonsei Med J.* 2022 Mar;63(3):199-210. doi: 10.3349/ymj.2022.63.3.199.
59. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018 Dec;23(4):331-47. doi: 10.1080/14728214.2018.1547706. Epub 2018 Dec 3.
60. Baroncini A, Maffulli N, Eschweiler J, et al. Management of facet joints osteoarthritis associated with chronic low back pain: A systematic review. *Surgeon.* 2021 Dec;19(6):e512-e518. doi: 10.1016/j.surge.2020.12.004. Epub 2021 Feb 10.
61. 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: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-12]
62. Переверзев АП, Ткачева ОН, Ермакова ДВ и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6.
- [Pereverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, et al. Combination of components for maintaining or improving functional status in elderly and senile patients (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. (In Russ.)].
63. Чичасова НВ. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные. Медицинский совет. 2017; (17):138-45.
- [Chichasova NV. Modern therapy of osteoarthritis. Alflutop in clinical practice: experimental and clinical data. *Meditsinskii sovet*. 2017; (17):138-45. (In Russ.)].
64. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates "in vitro" relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017;6(1):82-99.
65. Хабиров ФА, Девликамова ФИ, Кадырова ЛР, Мавлиева ГМ. Изучение клинической эффективности препарата алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом. Вертеброневрология. 2004;11(1-2):24-7.
- [Khabirov FA, Devlikamova FI, Kadyrova LR, Mavlieva GM. Study of the clinical efficacy of alflutop in short-term treatment of patients with osteochondrosis. *Vertebronevrologiya*. 2004;11(1-2):24-7. (In Russ.)].
66. Ходырев ВН, Голикова ЛГ. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-ти месячное исследование). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):33-6.
- [Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in spinal osteochondrosis (12-month study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(2):33-6. (In Russ.)].
67. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3.
- [Levin OS, Olyunin DY, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumbagoishalgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.)].
68. Левин ОС, Казакова ТВ, Гришин ДВ и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии. Фарматека. 2008;(6):525-55.
- [Levin OS, Kazakova TV, Grishin DV, et al. The efficacy of Alflutop in the vertebral cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):525-55. (In Russ.)].
69. Данилов АБ, Жаркова ТР, Ахметдажнова ЛЕ. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. Consilium Medicum. 2010; (2):26-9.
- [Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetdazhnova LE. Analgesic properties of Alflutop in the treatment of chronic back pain. *Consilium Medicum*. 2010;(2):26-9. (In Russ.)].
70. Кайшибаева ГС. Эффективность препарата Алфлутоп у пациентов с вертеброгенной патологией. Вестник АГИУВ. 2012; (4):59-62.
- [Kaishibaeva GS. Efficacy of Alflutop in patients with vertebrogenic pathology. *Vestnik AGIUV*. 2012;(4):59-62. (In Russ.)].
71. 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. The use of Alflutop as an opportunity to improve the effectiveness of traditional therapy for patients suffering from back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(10):777-9. (In Russ.)].
72. Смирнов ВП, Литвинова НА, Жуков ВП и др. Внутрисуставное введение хондропротектора в лечении дорсопатий. Лечащий врач. 2018;(5):7-12.
- [Smirnov VP, Litvinova NA, Zhukov VP, et al. Intradiscal administration of chondroprotectors in the treatment of dorsopathies. *Lechaschii vrach*. 2018;(5):7-12. (In Russ.)].
73. Радоуцкая ЕЮ, Новикова ИИ, Ерофеев ЮВ. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;22(6-1):112-17.
- [Radoutskaia EYu, Novikova II, Erofeev YuV. Experience of using Alflutop in the treatment of occupational vertebrogenic pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(6-1):112-17. (In Russ.)].
74. 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.
- [Zhilovupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of Alflutop in the treatment of lower back pain. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.)].
75. Самарцев ИН, Живолупов СА, Баранцевич ЕР, Данилов АБ. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(2):24-30.
- [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AB. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):24-30. (In Russ.)].
76. Живолупов СА, Самарцев ИН, Пономарев ВВ. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):1-7.
- [Zhilovupov SA, Samartsev IN, Ponomarev VV. Quantative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):1-7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2022/20.07.2022/22.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Biotechnos. The conflict of interests did not affect the results of the study. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

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

Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом

Беляева И.Б., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Представлен анализ терапевтического действия препарата диацереин (Д), который уже более 20 лет применяется при остеоартрите (ОА) и включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России (2021) и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (ESCEO, 2019). Основное патогенетическое действие Д при ОА заключается в подавлении синтеза интерлейкина 1, стимуляции выработки протеогликанов суставного хряща, а также замедлении аномального ремоделирования субхондральной кости. Представлены преимущества Д при лечении пациентов с ОА и сопутствующей патологией — пролонгированное противовоспалительное и анальгетическое действие и хорошая переносимость. Эти свойства Д позволяют контролировать симптомы ОА и улучшать качество жизни пациентов. Структурно-модифицирующее действие Д основано на его способности стимулировать синтез протеогликанов суставного хряща при длительном применении и предупреждать аномальное ремоделирование субхондральной кости, что ведет к снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования суставов.

Важным преимуществом Д является его положительный метаболический эффект у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением, который связан со способностью Д уменьшать уровень гликированного гемоглобина и индекс массы тела. Представлены данные об отсутствии сердечно-сосудистых осложнений при использовании Д, что позволяет рекомендовать его применение у пациентов с ОА, имеющих коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, а также противопоказания для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: диацереин; остеоартрит; структурно-модифицирующее действие; метаболический синдром; сахарный диабет; ожирение.

Контакты: Ирина Борисовна Беляева; belib@mail.ru

Для ссылки: Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2022;16(4):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-98-104

Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis

Belyaeva I.B., Mazurov V.I.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
41, Kirochnaya street, St. Petersburg 191015, Russia

The article presents an analysis of the therapeutic effect of the drug diacerein (D), which has been used in osteoarthritis (OA) for more than 20 years and is included in the clinical guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia (2021) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (ESCEO, 2019) for the treatment of OA. The main pathogenic effect of D in OA is to suppress the synthesis of interleukin 1, stimulate the production of articular cartilage proteoglycans, and slow down abnormal remodeling of the subchondral bone. The advantages of D in the treatment of patients with OA and comorbidities are presented — a prolonged anti-inflammatory and analgesic effect and good tolerability. These properties of D allow to control the symptoms of OA and improve the quality of life of patients. The structure-modifying effect of D is based on its ability to stimulate the synthesis of articular cartilage proteoglycans with long-term use and prevent abnormal remodeling of the subchondral bone, which leads to a decrease in the risk of OA progression and a delay in total joint arthroplasty. An important advantage of D is its positive metabolic effect in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, which is associated with the ability of D to reduce the level of glycosylated hemoglobin and body mass index. Data are presented on the absence of adverse cardiovascular effects when using D, which allows us to recommend its use in patients with OA who have comorbid cardiovascular diseases, as well as contraindications for non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: diacerein; osteoarthritis; structural-modifying action; metabolic syndrome; diabetes; obesity.

Contact: Irina Borisovna Belyaeva; belib@mail.ru

For reference: Belyaeva IB, Mazurov VI. Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-98-104

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Число пациентов с ОА постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением факторов риска заболевания [2]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ОА коленных (КС) и тазобедренных (ТБС) суставов среди населения старше 18 лет значительно превышает соответствующие официальные показатели и составляет около 13% [3]. Поэтому истинное число пациентов с ОА в Российской Федерации может достигать 15 млн, тогда как, согласно официальной статистике Минздрава России, их насчитывается менее 5 млн [4]. ОА несомненно относится к болезням с высокой коморбидностью [5, 6]. Наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ожирением, сахарным диабетом (СД), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронической обструктивной болезнью легких [7, 8]. Общие для первичного ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) факторы риска повышенной смертности включают: возраст, избыточную массу тела, наследственную предрасположенность, метаболические нарушения в виде гиперхолестеринемии, нарушения толерантности к глюкозе и наличия СД, а также применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9, 10]. Нельзя не учитывать роль хронического болевого синдрома в патогенезе ССЗ у больных ОА. Помимо этого, важным фактором, усугубляющим течение ССЗ, является ограничение физической активности вследствие ОА. В то же время возникновение ОА и его прогрессирование могут быть результатом атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах субхондральной кости [11, 12]. Ее ишемия способна приводить к апоптозу остеоцитов и резорбции остеокластов [13]. У пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и СД наблюдается формирование инсулинорезистентности из-за уменьшения содержания инсулина в крови и снижения чувствительности к нему тканей [14]. Воздействие на хондроциты высокой концентрации внеклеточной глюкозы, как это происходит у больных СД, вызывает катаболические изменения в хряще и создает условия для развития или прогрессирования ОА [15].

Ведение коморбидного пациента с ОА до сих пор является сложной задачей и требует индивидуального подхода [16]. В современных зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по лечению ОА основной акцент сделан на раннем применении нефармакологических методов и симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), в то время как использование НПВП у больных ОА с коморбидностью ограничено [17]. Назначение SYSADOA способно уменьшить выраженность основных симптомов заболевания и потребность в анальгетической терапии [18].

Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с ОА

Одним из представителей SYSADOA является диацереин (Д), который применяется уже более 20 лет и включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России (2021) и Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European

Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO, 2019). Д рекомендован для лечения ОА КС и ТБС в качестве симптоматического средства замедленного действия с целью уменьшения боли и как альтернатива НПВП и парацетамолу [19].

Клиническая эффективность Д во многом определяется его способностью подавлять активность воспалительных механизмов. Результаты современных исследований показывают, что воспалительный процесс играет важную роль в развитии ОА и определяет как имеющуюся у пациентов клиническую симптоматику, так и прогрессирование структурных изменений суставов. Наиболее значимыми медиаторами, опосредующими развитие характерного для ОА воспаления, являются интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α). Они активируют ряд сигнальных путей, обеспечивая высвобождение других цитокинов, поддерживающих миграцию в сустав воспалительных клеток и персистирующее течение синовита [20]. Воспаленная синовиальная оболочка является источником болевых стимулов, индуцирующих возникновение периферической и центральной сенситизации, что, в свою очередь, обуславливает формирование хронического болевого синдрома [21]. Кроме того, ИЛ1 β опосредует деградацию суставного хряща, способствуя выработке матриксных металлопротеиназ (ММП), участвующих в разрушении хрящевой ткани [22]. Он также уменьшает синтез компонентов хрящевого матрикса, снижая экспрессию генов коллагена II типа и агреккана [23].

Основной механизм действия Д связан с подавлением экспрессии ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α [24]. Реин, являющийся активным метаболитом Д, блокирует активацию и транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B в ядро, снижая экспрессию NF κ B-зависимых генов, включая гены, ответственные за продукцию цитокинов ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , оксида азота (NO) [25]. Установлено, что Д угнетает продукцию ММП (коллагеназы и стромелизина), высвобождение лизосомальных ферментов (β -глюкуронидазы, эластазы, миелопероксидазы), а также стимулирует синтез компонентов хрящевого матрикса, включая протеогликаны, гликозаминогликаны и гиалуроновую кислоту [25]. Основное патогенетическое действие Д при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, что было подтверждено исследованиями на культуре мышечных макрофагов брюшины, а также на культуре клеток синовиальной оболочки и хондроцитов больных ОА [26]. Кроме того, Д и реин уменьшают число рецепторов ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что ведет к снижению чувствительности клеток к действию ИЛ1. Д и его метаболит опосредованно повышают концентрацию антагонистов рецепторов ИЛ1, способствуя блокаде «нисходящего сигнального пути». Реин блокирует и «восходящий» сигнальный путь киназ (MEK/ERK), особенно в условиях гипоксии хондроцитов [27]. Д и реин более чем на 80% снижают образование NO в эксплантатах хряща больных ОА и в культуре клеток хондроцитов, а также ИЛ1-выработку индуцируемой синтазы NO (iNOS) под влиянием ИЛ1. Отмечено, что Д стимулирует синтез протеогликанов суставного хряща при длительном применении, а также предупреждает аномальное ремоделирование субхондральной кости за счет уменьшения синтеза резорбтивных ферментов (катепсин К), блокирования процесса дифференцировки и пролиферации преостеокластов в зрелые остеокласты. [25].

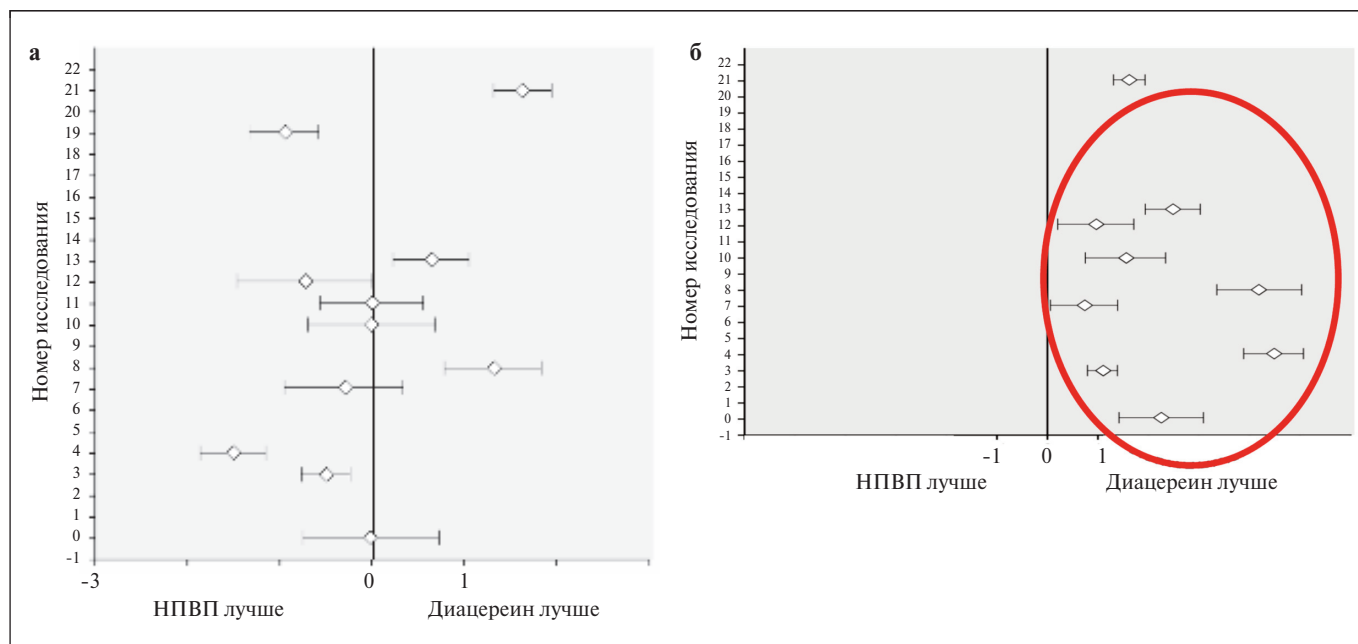


Рис. 1. Д в сравнении с НПВП. Показатель «боль» (оценка по Глассу): отсутствие различий в конце периода лечения (а) и через 3 мес после его отмены (б)
Fig. 1. D compared with NSAIDs. Pain score (Glass score): no difference at the end of the treatment period (a) and 3 months after its withdrawal (b)

Данные метаанализа 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых оценивались эффективность и безопасность Д у пациентов с ОА ТБС и КС, подтверждают выраженный обезболивающий эффект препарата, сравнимый с действием НПВП и превосходящий его через 3 мес после отмены терапии (рис. 1, а, б) [28].

В международном многоцентровом двойном слепом РКИ DISSCO [29], оценивалась динамика болевого синдрома по WOMAC у пациентов со II–III стадией ОА КС по классификации Kellgren–Lawrence при исходной интенсивности боли ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале, получавших целекоксиб 200 мг/сут ($n=193$) или Д 100 мг/сут ($n=187$). После 6 мес лечения значимых различий по данному показателю в исследуемых группах не выявлено (рис. 2). Результаты этой работы позволили сделать следующие выводы: 1) Д был сопоставим по эффективности с целекоксибом при лечении больных ОА КС с умеренной и сильной болью, он также продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости; 2) положительное соотношение пользы и риска при лечении этим препаратом ОА КС позволяет рассматривать его как альтернативу ингибиторам циклооксигеназы 2.

Заслуживают внимания результаты открытого 3-месячного РКИ, в котором изучались эффективность и переносимость Д у больных ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом [30]: 68 пациентов получали Д по 100 мг/сут, 65 лиц группы сравнения – комбинацию хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) по 1000 мг/сут

+ мелоксикам по 7,5 мг/сут. После 3 мес терапии в обеих группах было выявлено уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и улучшение функциональной активности по индексу Лекена. В течение 3 мес после окончания лечения в группе Д в полости пораженного КС не обнаружено увеличения выпота. Его объем на момент окончания терапии и в конце наблюдения в среднем составлял соответственно $5,86 \pm 3,10$ и $6,12 \pm 1,09$ мл ($p > 0,05$). В группе сравнения отмечено существенное увеличение количества экссудата (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p < 0,05$).

Структурно-модифицирующее действие Д было подтверждено в 3-летнем наблюдательном плацебо-контролируемом исследовании ECHODIAN, включавшем пациентов с ОА ТБС ($n=507$) [31]. К концу наблюдения в группе Д по

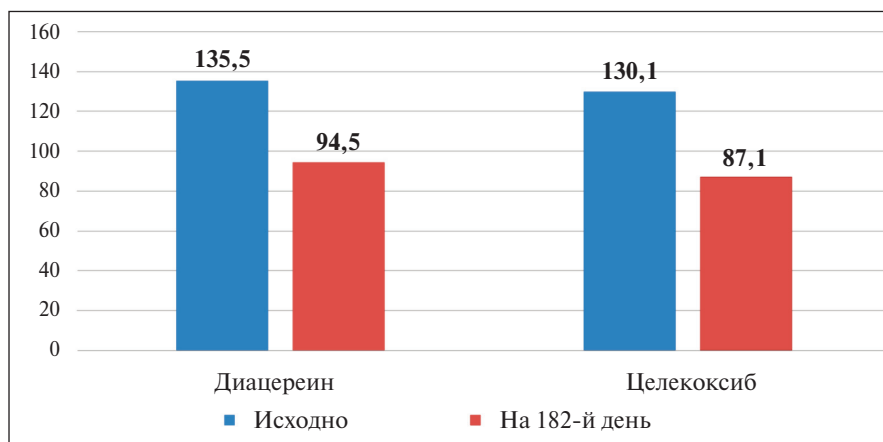


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC (0–240 см) на фоне терапии Д или целекоксибом у пациентов с ОА КС
Fig. 2. Dynamics of pain according to WOMAC (0–240 cm) during therapy with D or celecoxib in patients with knee OA

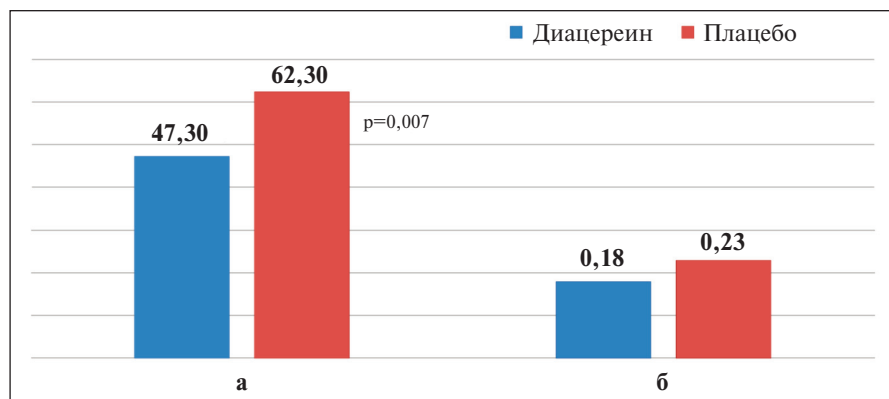


Рис. 3. Частота рентгенологического прогрессирования ОА ТБС у больных, получавших Д или плацебо, в течение 3 лет наблюдения, % (а); скорость уменьшения ширины суставной щели, в мм/год (б)

Fig. 3. Frequency of radiographic progression of hip OA in patients treated with D or placebo during 3 years of follow-up, % (a); the rate of decrease in the width of the joint space, in mm/year (b)

сравнению с группой плацебо зарегистрированы статистически значимо меньшие количество пациентов с рентгенологическим прогрессированием ОА (47,3 и 62,3%; $p=0,007$) и скорость сужения суставной щели (0,18 и 0,23 мм/год соответственно; рис. 3). У больных, получавших Д, прогрессирование сужения суставной щели не менее чем на 0,5 мм наблюдалось реже и в более поздние сроки, чем в группе плацебо. Средняя скорость сужения суставной щели в группе плацебо была стабильной — 0,19 мм/год. На фоне терапии Д суставная щель за 1-й год сужалась в среднем на 0,18 мм, за 2-й год — на 0,14 мм и за 3-й год — на 0,13 мм. Таким образом, по мере увеличения длительности приема препарата сужение суставной щели замедлялось. Тотальное эндопротезирование ТБС в период лечения и через 3 мес после его завершения в группе Д потребовалось 14,5% пациентов, а в группе плацебо — 19,8%.

Интересны данные наблюдательного исследования, проведенного в реальной клинической практике Л.Н. Елисевой и соавт. [32]. Его целью была ретроспективная оценка эффективности и безопасности Д (Диартрин) при лечении пациентов с ОА. В исследовании участвовали 28 пациентов с ОА КС и 25 — с ОА ТБС III–IV стадии, включенных в лист ожидания тотального эндопротезирования со сроком более чем 3–4 мес. Д назначался в дозе 50 мг/сут в течение первых 3–4 нед с последующим увеличением дозы до 100 мг/сут. Анальгетическую эффективность оценивали по ВАШ (100 мм). Безопасность определяли по наличию неблагоприятных реакций (НР), в том числе со стороны ЖКТ, а также по изменению лабораторных показателей. Средний возраст пациентов с ОА ТБС составил $62,2 \pm 3,4$ года, с ОА КС — $60 \pm 4,6$ года. Интенсивность боли по ВАШ при ОА ТБС исходно достигала в среднем $68,3 \pm 11,3$ мм, при ОА КС — $70,6 \pm 8,8$ мм. На фоне терапии выраженность боли снизилась до $56,0 \pm 10,2$ и $42,1 \pm 9,3$ мм соответственно. При этом потребность в применении НПВП уменьшилась с 92,0 до 64,0% при ОА ТБС и с 92,86 до 85,71% при ОА КС. В период пред- и послеоперационного наблюдения НР, связанных с приемом Диартрина, не выявлено. Уровень глюкозы, креатинина и скорость клубочковой фильтрации на фоне терапии существенно не менялись. Сделан вывод о том, что включение в комплексную терапию Диартрина позволяет отказаться от

приема НПВП или значительно снизить их дозу при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффекта у пожилых пациентов с поздними стадиями ОА. Отсутствие значимых НР указывает на безопасность применения Д у пациентов с ОА и коморбидными состояниями, в том числе при наличии противопоказаний для назначения НПВП.

В настоящее время опубликовано много исследований, свидетельствующих о позитивном влиянии Д на углеводный и липидный обмен, о его гепатопротективном и противоопухолевом эффекте, положительном влиянии на функцию щитовидной железы, снижении риска развития язвенного колита, язвы желудка, почечной недостаточности, а также о позитивной роли в

лечении буллезного эпидермолиза и заболеваний пародонта [33]. Особый практический интерес представляют результаты исследований, доказывающих положительный метаболический эффект Д у больных ОА с СД 2-го типа и ожирением [34].

В эксперименте было показано, что у мышей, получавших корм с высоким содержанием насыщенных жиров, Д улучшал состояние эндоплазматического ретикулаума и приводил к заметному уменьшению уровня глюкозы натошак, снижению инфильтрации макрофагами жировой ткани и синтеза провоспалительных медиаторов. Отмечалось повышение чувствительности к инсулину в основном в печени и жировой ткани. Эти результаты позволяют говорить о том, что терапия Д может снижать инсулинорезистентность при ожирении за счет подавления субклинического воспаления. Авторы предположили, что этот препарат может использоваться в качестве альтернативного средства для лечения инсулинорезистентности [35].

Опубликованы данные о влиянии Д на секрецию инсулина и метаболический контроль при СД 2-го типа [34]. Было проведено двойное слепое РКИ, в котором участвовали 40 взрослых пациентов с СД 2-го типа, не получавших медикаментозного лечения. Оценивался уровень ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, глюкозы натошак до начала лечения и через 2 мес после его окончания. После рандомизации 20 больных получали Д (50 мг 1 раз в сутки в течение первых 15 дней и далее 2 раза в сутки еще 45 дней). Остальным пациентам назначали плацебо. На фоне лечения Д наблюдался значительный рост начальной (с 102 ± 63 до 130 ± 75 пмоль/л; $p < 0,01$) и общей (с 178 ± 91 до 216 ± 99 пмоль/л) секреции инсулина. Было также отмечено существенное снижение показателей гликемии натошак (с $7,9 \pm 1,4$ до $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л) и уровня гликированного гемоглобина — HbA1c (с $8,3 \pm 1,0$ до $7,0 \pm 0,8$; $p \leq 0,001$). Аналогичные результаты были получены в систематическом обзоре 5 РКИ ($n=278$) [36] и метаанализе 7 РКИ [37], в которых оценивалось влияние Д на кардиометаболический профиль у пациентов с СД 2-го типа. Результаты этих исследований убедительно показывают, что у больных ОА с сопутствующим СД 2-го типа Д позволяет достичь снижения уровня HbA1c (средневзвешенная разница 0,73; 95% доверительный интервал, ДИ от -1,25 до -0,21; $p=0,006$) и индекса

массы тела (средневозвешенная разница -0,55; 95% ДИ от -1,03 до -0,07; $p=0,026$).

По данным другого исследования, 3-месячный курс лечения Д больных ОА КС, страдавших СД 2-го типа, не влиял на жировую массу тела и показатели липидного обмена. При этом наблюдались снижение препрандиальной гликемии, возрастание функциональной способности β -клеток поджелудочной железы и улучшение инсулиночувствительности по метаболическому индексу [38].

Положительное влияние Д на функцию эндотелия у пациентов с ОА и АГ установлено в открытом проспективном когортном исследовании, включавшем 47 пациентов в возрасте 44–69 лет с ОА КС I–II стадии [39]. Выраженность артралгий составляла ≥ 40 мм по ВАШ. Все больные имели АГ I–II степени и получали гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция и др.), в том числе в течение всего срока наблюдения, в стабильных дозах. В исследование не включали пациентов с тяжелой коморбидной патологией (ИБС, сердечная недостаточность, СД, выраженные нарушения функции печени и почек).

Участники исследования были рандомизированы блочным методом в две группы: пациентам основной группы назначали Д по 50 мг 2 раза в день и парацетамол, пациентам группы контроля — только парацетамол. Предшествующая анальгетическая и симптоматическая терапия ОА была сопоставимой в обеих группах. Оценивались выраженность болевого синдрома по ВАШ, индекс Лекена. Больных обследовали на момент включения в исследование и через 45 дней после начала терапии. Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции использовался метод J. Hladovec (1978), который заключается в изоляции клеток эндотелия. В конце наблюдения у пациентов обеих групп было отмечено уменьшение индекса Лекена и боли по ВАШ, в то время как потребность в парацетамоле и количество циркулирующих эндотелиоцитов снизились только в основной группе.

С учетом способности Д уменьшать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α) и гипотезы об участии воспалительных изменений в патогенезе ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда на экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс было изучено влияние Д на желудочковое ремоделирование [40]. Основная группа животных в течение 4 нед получала

Д по 80 мг/сут, группа контроля — физиологический раствор. На фоне использования Д по сравнению с контролем снижались конечные диастолический и систолический объемы и уменьшался фиброз в левом желудочке. Сделан вывод об улучшении желудочкового ремоделирования при приеме Д за счет частичного блокирования пути ядерного фактора транскрипции.

Заключение

Таким образом, многочисленные проспективные когортные исследования, посвященные изучению эффективности Д при ОА, дают основание полагать, что главным преимуществом этого препарата являются пролонгированное противовоспалительное и анальгетическое действие, а также хорошая переносимость, что позволяет контролировать симптомы заболевания и улучшать качество жизни пациентов с ОА. Структурно-модифицирующий эффект Д связан со стимуляцией синтеза протеогликанов суставного хряща при длительном применении. Препарат также предупреждает аномальное ремоделирование субхондральной кости, способствуя снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования суставов.

Важно отметить, что Д может использоваться в качестве анальгетической терапии для улучшения функционального состояния суставов у больных ОА с ожирением и СД 2-го типа. Для достижения развернутого клинического эффекта у пациентов с ОА, коморбидных как по ожирению, так и по СД 2-го типа, требуется как минимум 3-месячный курс лечения Д в дозе 100 мг/сут. Кроме того, у больных ОА с сопутствующим СД 2-го типа Д может применяться в составе комплексной терапии для достижения более полной компенсации гипергликемии.

Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по ведению больных ОА с коморбидностью, ряд пациентов с ССЗ имеет существенные ограничения для назначения НПВП [41]. Важно, что на протяжении более чем 20 лет применения Д не зарегистрировано ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома. Полученные данные об отсутствии сердечно-сосудистых НР у этого препарата позволяют рекомендовать его пациентам с ОА и сердечно-сосудистой коморбидностью, особенно в случае наличия противопоказаний для назначения НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мазуров ВИ, Трофимова АС, Трофимов ЕА. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016;2(8):116–24. [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of osteoarthritis pathogenesis. *Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova*. 2016;2(8):116–24. (In Russ.)].
2. 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. Prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):120–4. (In Russ.)].
3. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevaniy v populyatsiyakh vzroslogo naseleniya Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(4):4–13. (In Russ.)].
4. Олюнин Ю.А, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121–8. [Olyunin Yu.A, 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
5. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Дицереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. Современная ревматология. 2018;12(4):54–8. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Lila AM. Dicerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity. *Sovremennaya rev-*

- matologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):54-8. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-54-58
6. Шостак НА, Правдюк НГ, Клименко АА и др. Остеоартрит и ассоциированная патология — клинично-патогенетические взаимосвязи. *PMZh. Медицинское обозрение*. 2019;3(11(II)):44-7. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimentko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology — clinical and pathogenetic relationships. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11(II)):44-7. (In Russ.)].
 7. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и метаболический синдром. *Фарматека*. 2015;(17):15-9. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and metabolic syndrome. *Farmateka*. 2015;(17):15-9. (In Russ.)].
 8. Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015. Epub 2011 Jul 30.
 9. Красивина ИГ. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;(3):113-23. [Krasivina IG. Features of gonarthrosis in obese and diabetic patients. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;(3):113-23. (In Russ.)].
 10. Silawal S, Willaeschus M, Schulze-Tanzil G, et al. IL-10 Could Play a Role in the Interrelation between Diabetes Mellitus and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 12;20(3):768. doi: 10.3390/ijms20030768.
 11. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1539-41. doi: 10.1136/ard.2005.039263. Epub 2005 Aug 17.
 12. Findlay DM. Review: Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1763-8. doi: 10.1093/rheumatology/kem191. Epub 2007 Aug 10.
 13. Alekseeva LI, Nasonov EL. Osteoarthritis and comorbidities. *Medicographia*. 2013;35(2):152-157.
 14. Перова НВ, Озерова ИН, Александрович ОВ и др. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак. *Кардиология*. 2011;(8):49-53. [Perova NV, Ozerova IN, Aleksandrovich OV, et al. Clinical significance of insulin resistance in fasting normoglycemia. *Kardiologiya*. 2011;(8):49-53. (In Russ.)].
 15. Rosa SC, Rufino AT, Judas FM, et al. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2011 Oct;112(10):2813-24. doi: 10.1002/jcb.23196
 16. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
 17. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *PMZh. Медицинское обозрение*. 2019;11(II):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11(II):48-52. (In Russ.)].
 18. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMZh*. 2019;(4):2-6. [Alekseeva LI. Update of clinical recommendations for the treatment of osteoarthritis patients in 2019. *RMZh*. 2019;(4):2-6. (In Russ.)].
 19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 20. Molnar V, Matisic V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
 21. Neogi T, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of Joint Inflammation With Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):654-61. doi: 10.1002/art.39488.
 22. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019 Jan;53:212-23. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
 23. Wang X, Li F, Fan C, et al. Effects and relationship of ERK1 and ERK2 in interleukin-1-induced alterations in MMP3, MMP13, type II collagen and aggrecan expression in human chondrocytes. *Int J Mol Med*. 2011 Apr;27(4):583-9. doi: 10.3892/ijmm.2011.611.
 24. Pelletier JP. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):814-24.
 25. Boileau C, Tat SK, Pelletier JP, et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R71. doi: 10.1186/ar2444. Epub 2008 Jun 25.
 26. Pasin JSM, Ferreira APO, Saraiva ALL, et al. Diacerein decreases TNF-alpha and IL-1beta levels in peritoneal fluid and prevents Baker's yeast-induced fever in young rats. *Inflamm. Res*. 2010;59(3):189-96. doi: 10.1007/s00011-009-0085-8.
 27. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*. 2003 Aug;27(4):233-46. doi: 10.1023/a:1025040631514.
 28. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1899-906. Doi 10.1001/archinte.166.17.1899.
 29. Pelletier JP, Raynaud JP. 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.
 30. Удовика МИ. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):614-8. [Udovika MI. Diacerein as the drug of choice in the treatment of osteoarthritis of the knee joints with secondary recurrent synovitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):614-8. (In Russ.)].
 31. Dougados M, Nguen M, Berdahl L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
 32. Елисеева ЛН, Бочарникова МИ, Бледнова АЮ, Жихарева ОА. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. *PMZh*. 2021;(10):37-42. [Eliseeva LN, Bocharnikova MI, Blednova AYU, Zhikhareva OA. Topical issues of the choice of basic therapy for osteoarthritis. *RMZh*. 2021;(10):37-42. (In Russ.)].
 33. 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.
 34. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1591-4. doi: 10.2337/dc11-0357.
 35. Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance

- and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology*. 2011 Nov;152(11):4080-93. doi: 10.1210/en.2011-0249. Epub 2011 Sep 6.
36. Guo S, Guo X, Zhang H, et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res*. 2020 Feb 10;2020:2593792. doi: 10.1155/2020/2593792. eCollection 2020.
37. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M, et al. Effects of Diacerein Intake on Cardio-metabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):840-52. doi: 10.2174/0929867327666200728134755.
38. Широкова КЮ. Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2-го типа. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ярославль; 2017. [Shirokova KYu. Clinical and metabolic aspects of the use of diacerein in patients with osteoarthritis of the knee joints, comorbid obesity and type 2 diabetes mellitus. Autoref. diss. cand. med. sci. Yaroslavl'; 2017].
39. 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. [Uspenskii YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Rakhov DA. Effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechashchii Vrach*. 2018;(4):40. (In Russ.)].
40. Torina AG, Reichert K, Lima F, et al. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0121842. doi: 10.1371/journal.pone.0121842. eCollection 2015.
41. 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 guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(Suppl. 1):1-29 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.06.2022/23.07.2022/28.07.2022

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.

Беляева И.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.

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

Остеопороз (ОП) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у лиц старше 50 лет, а его социальная значимость связана с основными осложнениями — низкоэнергетическими переломами тел позвонков и костей периферического скелета, которые приводят к росту инвалидности и смертности среди пожилого населения, являясь серьезной проблемой для общественного здравоохранения. Одной из задач, стоящих перед врачами, является своевременное назначение антиостеопоротического лечения. Бисфосфонаты (БФ) — препараты первой линии терапии ОП. С 1995 г. широко применяются азотсодержащие БФ, действие которых проявляется прежде всего за счет ингибирования активности остеокластов и стимулирования их апоптоза. Эффективность и безопасность данного класса препаратов подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней клинической практикой. С 2005 г. начался выпуск дженериков алендроновой кислоты, а позднее, после закрытия патентной защиты других БФ, появились дженерики ризедроновой, ибандроновой и золедроновой кислот. В 2019 г. были зарегистрированы два отечественных дженерика — ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного (в/в) введения 1 раз в 3 мес (Резовива) и золедроновая кислота 5 мг в 100 мл раствора для в/в капельного введения 1 раз в год (Остеостатикс), которые с 2020 г. в рамках импортозамещения стали внедряться в клиническую практику, что позволяет увеличить доступность данных лекарственных средств и снизить затраты системы здравоохранения.

Ключевые слова: остеопороз; бисфосфонаты; алендронат; ризедронат; ибандронат; золедроновая кислота; дженерики.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ. Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза. Современная ревматология. 2022;16(4):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-105-110

The use of bisphosphonates for the treatment and prevention of osteoporosis

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

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

Osteoporosis (OP) occupies one of the leading places in the structure of morbidity in people over 50 years of age, and its social significance is associated with the main complications — low-energy fractures of the vertebral bodies and bones of the peripheral skeleton, which lead to an increase in disability and mortality among the elderly, being a serious problem for public health. One of the doctor's goals is the timely administration of anti-osteoporotic treatment. Bisphosphonates (BP) are first-line drugs for the treatment of OP. Since 1995, nitrogen-containing BPs have been widely used, they demonstrate their effect primarily by inhibiting the activity of osteoclasts and stimulating their apoptosis. The efficacy and safety of this class of drugs have been confirmed by numerous studies and many years of clinical practice. Since 2005, the production of generics of alendronic acid began, and later, after the patent protection of other BFs was closed, generics of risedronic, ibandronic and zoledronic acids appeared. In 2019, two domestic generics were registered — ibandronic acid 3 mg for intravenous (IV) injection once every 3 months (Rezoviva) and zoledronic acid 5 mg in 100 ml solution for IV injection once a year (Osteostatics). Since 2020 they have been introduced into clinical practice as part of import substitution, which increased the availability of these drugs and reduced the health care costs.

Keywords: osteoporosis; bisphosphonates; alendronate; risedronate; ibandronate; zoledronic acid; generics.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. The use of bisphosphonates for the treatment and prevention of osteoporosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-105-110

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета у людей в возрасте 50 лет и старше и характеризуется ухудшением микроархитектоники костной ткани и снижением минеральной плотности кости (МПК), что проявляется повышенной хрупкостью костей и увеличением риска переломов [1]. ОП может вести к росту инвалидности и смертности среди пожилого населения и поэтому остается серьезной проблемой для об-

щественного здравоохранения. Диагноз ОП основывается на выявлении у пациента в анамнезе или при обследовании переломов бедра, позвонков или двух и более периферических костей, возникших при минимальной травме или спонтанно, а также в случае, если значение 10-летнего абсолютного риска переломов основных четырех локализаций (проксимальный отдел бедра, позвонки, дистальный отдел предплечья, шейка плечевой кости) по алгоритму FRAX выше порога терапев-

тического вмешательства. Кроме того, не утратило значения определение МПК с помощью рентгеновской денситометрии, при которой снижение Т-критерия на 2,5 стандартных отклонения (СО) по сравнению с пиком костной массы позволяет диагностировать ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет. Для установления диагноза достаточно одного из трех критериев, но у всех пациентов необходимо исключить возможные вторичные причины хрупкости костей и низкой МПК [2].

Одной из задач, стоящих перед врачами, является своевременное назначение антиостеопоротического лечения. Доступные в настоящее время фармакологические средства можно разделить на антирезорбтивные (пероральные и парентеральные бисфосфонаты — БФ; ингибиторы RANK-лиганда; менопаузальная гормональная терапия; селективные модуляторы рецепторов эстрогена) и остеонаболические (аналоги паратгормона, активатор рецептора паратгормона, ингибитор склеростина). Хотя перечисленные препараты различаются по механизму действия, все они в различной степени доказали свою эффективность в отношении стабилизации или увеличения МПК и снижения риска переломов.

БФ являются препаратами первой линии терапии ОП для снижения умеренного, высокого и в ряде случаев очень высокого риска переломов [3]. Первый БФ — этидронат, был синтезирован 125 лет назад, однако его клиническое применение началось лишь в 1969 г. [4] (рис. 1).

Антирезорбтивное действие БФ проявляется прежде всего за счет ингибирования активности остеокластов и стимулирования их апоптоза [5, 6]. Однако накапливается все больше информации о том, что БФ также взаимодействуют с остеобластами и могут увеличивать их пролиферацию, активировать экспрессию генов, участвующих в формировании новой кости [7, 8]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальном влиянии БФ на ранние стадии остеогенной дифференцировки через воздействие на стромальные клетки костного мозга [9], а клинические — об отсутствии негативного влияния БФ на процессы заживления переломов и восстановления после хирургических вмешательств на позвонках [10].

В зависимости от химической формулы боковой цепи все БФ подразделяются на три поколения. К БФ первого поколения относятся этидроновая, клодроновая и тилудроновая кислоты, не содержащие атомов азота и метаболизирующиеся в организме до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата, что существенно ограничивает их клиническое применение. БФ следующих поколений в качестве боковой цепи R2 имеют азотистое основание и представлены алендроновой, ризедроновой, ибандроновой, золедроновой и памидроновой кислотами. От структуры боковой цепи БФ зависят сила их связывания с гидроксипатитом кости и сохранение клинического эффекта на протяжении длительного времени после завершения терапии [11].

Сегодня для лечения ОП во всем мире широко применяются алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат.

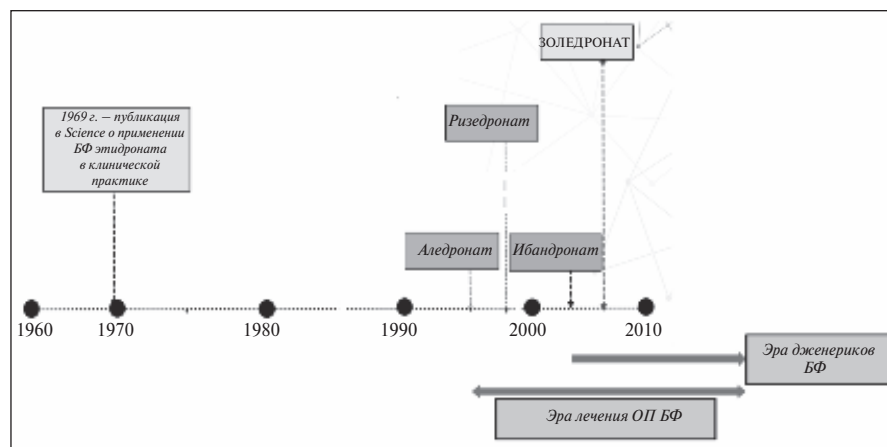


Рис. 1. Применение БФ для лечения ОП
Fig. 1. The use of BP for the treatment of OP

Алендронат (алендроновая кислота) — первый азотсодержащий БФ, зарегистрированный для лечения постменопаузального ОП в 1995 г. В многолетних многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) продемонстрированы его эффективность для профилактики переломов как позвонков, так и периферических костей, включая бедренную кость, а у лиц с деформациями позвонков — уменьшение их прогрессирования. Также отмечалось значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальных отделах бедра [12]. И если в первых исследованиях доказана эффективность алендроната при ежедневном приеме, то в последующих РКИ было установлено, что прием 70 мг алендроната 1 раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую переносимость и удобство применения, а в биопсийном материале не было выявлено признаков остеомалиции.

Алендронат используется для лечения ОП у мужчин. Так, в нескольких РКИ было показано, что он повышает МПК во всех областях измерения, а также снижает риск переломов позвонков, в то время как влияния на риск периферических переломов не отмечено [13].

Еще одним показанием для назначения алендроната был глюкокортикоидный ОП. Однако в 2022 г. в России данное показание было исключено из инструкции по применению как оригинального препарата, так и всех дженериков, что ограничивает его использование у пациентов с этим видом ОП.

Ризедронат (ризедроновая кислота) — второй препарат, который был зарегистрирован в России для лечения постменопаузального ОП в 2001 г. Он также обладал эффективностью в отношении как риска переломов, так и МПК, что продемонстрировано в многоцентровых плацебо-контролируемых РКИ [14, 15]. Ризедроновая кислота дает хорошие результаты при лечении ОП у мужчин. Представленный метаанализ показал значимое снижение риска переломов позвонков, периферических костей и всех клинически манифестных переломов [16]. И хотя данный препарат эффективен при глюкокортикоидном ОП, в Российской Федерации это показание для него не зарегистрировано.

Ибандронат (ибандроновая кислота) относится к азотсодержащим БФ и, подобно другим представителям этого

класса препаратов, ингибирует резорбцию кости. Это единственный БФ, который представлен двумя лекарственными формами: таблетками в дозе 150 мг для перорального приема 1 раз в месяц и раствором 3,0 мг/3,0 мл для внутривенного (в/в) введения 1 раз в 3 мес. Опыт его применения в России насчитывает более 15 лет. Ибандронат зарегистрирован во всем мире для лечения ОП у женщин в постменопаузе.

Всасывание перорального ибандроната происходит быстро, но биодоступность препарата низкая — всего 0,63%, а при приеме пищи или любых напитков, кроме простой воды, она еще больше ухудшается. Около 40–50% циркулирующей дозы ибандроната после начального системного воздействия накапливается в костной ткани, а оставшаяся часть выводится с мочой, при этом почечный клиренс препарата линейно связан с клиренсом креатинина [17]. Ибандронат умеренно связывается с белками плазмы и не подвергается метаболизму в печени, поэтому он имеет низкий потенциал вытеснения из белков плазмы и метаболических взаимодействий с другими лекарственными средствами.

В клинических испытаниях у женщин в постменопаузе с ОП ибандронат при назначении внутрь или в/в снижал метаболизм костной ткани и повышал МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, а также улучшал механическую прочность кости [18]. При этом новообразованная под влиянием ибандроната кость имела нормальное качество и минерализацию.

В двойных слепых многоцентровых РКИ у женщин в постменопаузе с ОП лечение до 3 лет пероральными и в/в формами ибандроната приводило к прогрессирующему увеличению МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [19–21], при этом было показано, что использование интермиттирующих режимов, таких как прием внутрь 150 мг 1 раз в месяц или ежеквартальное в/в введение 3,0 мг, обеспечивает более значительный прирост МПК, чем ежедневное применение данного препарата [22]. Кроме того, увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре в целом на фоне приема ибандроната в дозе 150 мг 1 раз в месяц не уступало таковому при использовании алендроната 1 раз в неделю в дозе 70 мг [23].

Статистически значимое влияние ибандроната на МПК шейки бедра и проксимального отдела бедренной кости в целом было подтверждено в недавно опубликованном систематическом обзоре и сетевом метаанализе, включавшем 64 РКИ с участием 82 732 пациенток с постменопаузальным ОП [24], а также еще в одном в метаанализе 79 РКИ, проведенном с целью сравнения эффективности и безопасности различных фармакологических методов лечения больных ОП [25].

На фоне лечения пероральным ибандронатом отмечалось снижение относительного риска (ОР) новых морфометрических переломов позвонков на 62%, а клинических переломов позвонков — на 49% [19]. Кроме того, в подгруппах больных с высоким риском было зарегистрировано значительное снижение ОР периферических переломов [26].

Эффективность ибандроната в отношении снижения риска переломов позвонков и переломов других локализаций была подтверждена результатами метаанализов и большого обсервационного исследования VIBE [27]. Так, по данным метаанализа 76 РКИ со средним периодом наблюдения около

28 мес на фоне приема ибандроната наблюдалась более низкая частота переломов бедра (ОР 0,18), чем при использовании других средств для лечения постменопаузального ОП, в том числе генно-инженерных биологических препаратов деносуаба и ромососуаба [28]. В другом метаанализе были представлены доказательства от среднего до высокого качества эффективности ибандроната в предотвращении повторных переломов позвонков и периферических костей (ОР 0,52; 95% доверительный интервал, ДИ 0,38–0,71; $p < 0,0001$) [29]. При сравнении ежемесячного приема 150 мг ибандроната или ризедроната в аналогичной дозе было продемонстрировано, что через 4 года после начала лечения в группе ибандроната частота всех переломов и периферических переломов была значительно ниже, чем в группе ризедроната (ОР 0,822; 95% ДИ 0,698–0,968; $p = 0,919$ и ОР 0,798; 95% ДИ 0,647–0,985; $p = 0,036$ соответственно) [30].

Все исследования, проводившиеся до настоящего времени, показали, что пероральный прием и в/в введение ибандроната переносятся хорошо, независимо от режима терапии и возраста пациенток. Результаты перечисленных исследований подтверждают, что применение ибандроната не ассоциировалось с повышенным риском развития неблагоприятных реакций (НР) и обладало профилем безопасности, сопоставимым с приемом плацебо, как для НР со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме, так и для функции почек при в/в введении. Кроме того, переносимость ибандроната в дозе 150 мг 1 раз в месяц была аналогична таковой при приеме алендроната 1 раз в неделю в дозе 70 мг [23].

Таким образом, ибандронат — препарат, повышающий МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, снижающий риск переломов позвонков и периферических костей, обладающий хорошим профилем безопасности и имеющий две лекарственные формы (таблетированную и для в/в введения), что позволяет более рационально использовать его в терапии постменопаузального ОП.

В 2019 г. в рамках импортозамещения зарегистрирован новый отечественный дженерик ибандроновой кислоты Резовива¹, который выпускается в форме готового раствора для в/в введения 1 мг/мл по 3 мл во флаконе. Дозировка препарата Резовива признана терапевтически эквивалентной и полностью соответствующей дозировке оригинального препарата ибандроновой кислоты. Показанием для назначения данного дженерика является постменопаузальный ОП у женщин с повышенным риском переломов.

Золедронат (золедроновая кислота) — наиболее активный БФ, который обладает самым высоким сродством к гидроксиапатиту кости по сравнению с другими как простыми, так и азотсодержащими БФ (рис. 2).

В исследовании HORIZON-PFT было продемонстрировано, что лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии за 3 года наблюдения на 70%, а переломов бедра на 41%. Кроме того, было показано статистически значимое снижение риска периферических переломов, всех клинически манифестных переломов, включая переломы позвонков на 25; 33 и 77% соответственно, отмечались статистически значимое увеличение МПК во всех отделах

¹ООО «Фарм-Синтез», регистрационное удостоверение ЛП-005852 от 14.10.2019 г.

скелета, а также снижение уровней биохимических маркеров костного обмена по сравнению с группой плацебо. Число летальных исходов, а также больных с серьезными НР или прекративших участие в исследовании в связи с НР в исследуемых группах значимо не различалось [31]. Продление терапии золедроновой кислотой до 6 лет привело к дальнейшему повышению МПК, а также к сохранению достигнутого снижения риска переломов [32]. При биопсии подвздошной кости было показано, что лечение данным препаратом снижало костный обмен, приводило к значительному уменьшению поверхностей активного ремоделирования и сохраняло костную архитектуру. При этом процесс минерализации не был нарушен.

Введение золедроновой кислоты в первые 90 дней после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем каждые 12 мес сопровождалось значимым снижением ОР клинических переломов на 35% и снижением летальности на 28% без отрицательного влияния на заживление переломов [33].

Показана эффективность золедроновой кислоты у мужчин, у которых на фоне лечения отмечался не только прирост МПК, но и уменьшение риска переломов позвонков [16].

Влияние золедроната было оценено при лечении и профилактике глюкокортикоидного ОП как у мужчин, так и у женщин в сравнении с ризедронатом, важная роль которого для данного вида ОП была доказана в РКИ. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через год у пациентов, получавших золедроновую кислоту, был статистически значимо выше, чем при использовании ризедроновой кислоты ($p < 0,05$ для мужчин и $p < 0,01$ для женщин), как в группе профилактики, так и в группе лечения [34].

В ходе 2 РКИ была установлена эффективность золедроновой кислоты, назначавшейся для профилактики потери МПК у женщин в возрасте 45 лет и старше с остеопенией 1 раз в 2 года [35]. При введении золедроновой кислоты пожилым женщинам с остеопенией 1 раз в 1,5 года наблюдалось снижение риска переломов позвонков и периферических костей, а также риска возникновения онкологических заболеваний [36].

Кроме того, в исследовании М. McClung и соавт. [37] была установлена эффективность перехода после длительного приема пероральных БФ на лечение золедроновой кислотой 5 мг в режиме 1 раз в год в/в.

Золедроновая кислота применяется в России с 2007 г. В настоящее время показаниями к ее назначению являются постменопаузальный ОП, профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, ОП у мужчин, профилактика и лечение ОП, вызванного применением глюкокортикоидов, профи-

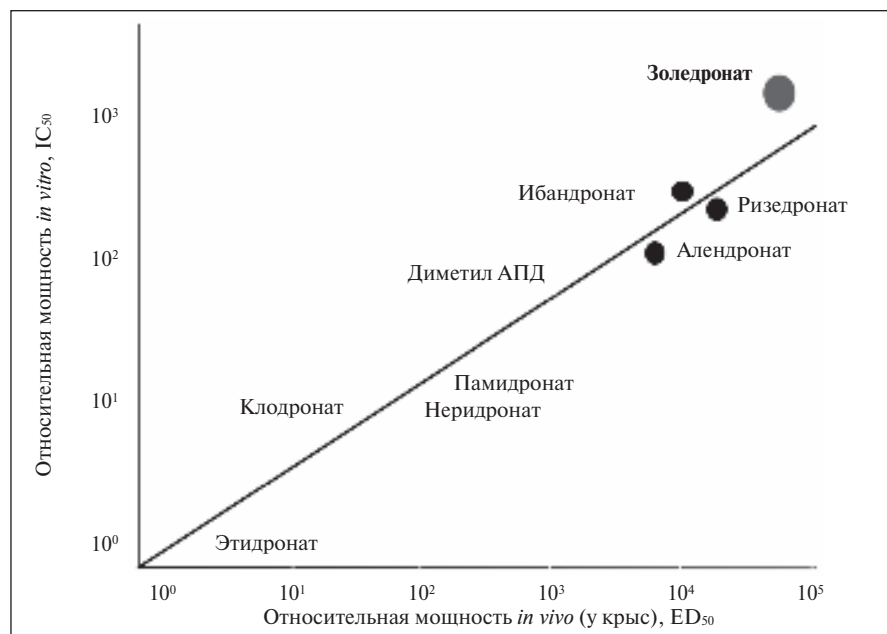


Рис. 2. Антирезорбтивное действие БФ. IC₅₀ — медиана подавляющей концентрации; ED₅₀ — медиана эффективной дозы

Fig. 2. Antiresorptive action of BP. IC₅₀ — median inhibitory concentration; ED₅₀ — median effective dose

лактика постменопаузального ОП (у пациенток с остеопенией), костная болезнь Педжета.

В 2019 г. был зарегистрирован отечественный дженерик золедроновой кислоты Остеостатикс², который по составу идентичен оригинальному препарату и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций. С 2020 г. данный препарат в рамках импортозамещения стал внедряться в клиническую практику. В этом году в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» закончилась одnogодичная программа клинического наблюдения за пациентами, получившими в/в инфузию Остеостатикса. Было продемонстрировано его позитивное влияние на МПК: ее прирост в поясничном отделе позвоночника в среднем составил 4,9%, в шейке бедра — 2,7%, а в проксимальном отделе бедра в целом — 3,0%. Кроме того, отмечалось значимое снижение концентрации маркеров костного обмена [38]. Профиль переносимости Остеостатикса у больных ОП был сходным с таковым у оригинального препарата золедроновой кислоты в клинической практике, при этом большинство НР были представлены реакциями острой фазы и разрешились в среднем в течение 2 дней [39].

Продолжительность лечения различается в зависимости от вида ОП (с патологическим переломом или без него) и формы выпуска БФ. Так, пациентам с ОП без остеопоротических переломов в анамнезе при достижении клинического эффекта терапии (увеличение МПК до -2,0 SD по Т-критерию в шейке бедренной кости и отсутствие новых переломов) рекомендовано на 1–2 года прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением. Длительность непрерывного приема таблетированных БФ составляет 5 лет, а в/в БФ — 3 года. Лицам, имеющим переломы тел позвонков,

²ООО «Фарм-Синтез», рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019 г.

бедренной кости или множественные переломы в анамнезе, следует продолжать непрерывное длительное лечение ОП [2]. Экспертный совет Российской ассоциации по ОП рекомендует при тяжелом ОП продолжать лечение пероральными БФ до 10 лет, а парентеральными БФ — до 6 лет [3]. В последующем необходим переход на «лекарственные каникулы» с ежегодным контролем риска переломов, а при снижении МПК или возникновении новых низкоэнергетических переломов следует возобновить лечение ОП.

Все препараты для терапии ОП должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и колекальциферола (минимум 800 МЕ/сут), так как их доказанная эффективность по данным РКИ была продемонстрирована именно в такой комбинации [2].

Заключение

Таким образом, следует еще раз отметить, что в настоящее время БФ остаются наиболее назначаемыми препаратами для терапии ОП как в мире, так и в России. Их применение в клинической практике позволяет существенно снизить риск переломов. Серьезные НР на фоне терапии БФ возникают редко, а соблюдение инструкции позволяет свести их к минимуму. В целом применение БФ рассматривается в качестве современного безопасного и эффективного лечения ОП, которое не связано с увеличением риска смертности, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Появление новых дженериков БФ позволяет повысить доступность этих лекарственных средств для больных и снизить затраты системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364–76. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
2. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24 (2):4–47. [Belaya ZE, Belova KYu. Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.)].
3. Мазуров ВИ, Лесняк ОМ, Белова КЮ и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. Профилактическая медицина. 2019;22(1):57–65. [Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.)].
4. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011 Jul;49(1):2–19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022. Epub 2011 May 1.
5. Li B, Ling Chau JF, Wang X, Leong WF. Bisphosphonates, specific inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy. *J Cell Biochem*. 2011 May;112(5):1229–42. doi: 10.1002/jcb.23049.
6. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*. 2022 Mar;156:116289. doi: 10.1016/j.bone.2021.116289.
7. Viereck V, Emons G, Lauck V, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar 1;291(3):680–6. doi: 10.1006/bbrc.2002.6510.
8. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res*. 2000 Nov 1;60(21):6001–7.
9. Cha M, Lee KM, Lee JH. Positive Effects of Bisphosphonates on Osteogenic Differentiation in Patient-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoporosis. *Tissue Eng Regen Med*. 2018 Jun 8;15(4):467–75. doi: 10.1007/s13770-018-0127-9.
10. Stone MA, Jakoi AM, Iorio JA, et al. Bisphosphonate's and intermittent parathyroid hormone's effect on human spinal fusion: a systematic review of the literature. *Asian Spine J*. 2017 Jun;11(3):484–93. doi: 10.4184/asj.2017.11.3.484. Epub 2017 Jun 15.
11. Голоунина ОО, Белая ЖЕ. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73 [Golounina OO, Belaia ZhE. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73. (In Russ.)].
12. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4118–24. doi: 10.1210/jcem.85.11.6953
13. Zeng LF, Pan BQ, Liang GH, et al. Does routine anti-osteoporosis medication lower the risk of fractures in male subjects? An updated systematic review with meta-analysis of clinical trials. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 9;10:882. doi: 10.3389/fphar.2019.00882. eCollection 2019.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999 Oct 13;282(14):1344–52. doi: 10.1001/jama.282.14.1344.
15. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, and WERT Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83–91. doi: 10.1007/s001980050010.
16. Zhou J, Wang T, Zhao X, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates to prevent fracture in men with osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int* (2016) 27:1989–98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4. Epub 2016 Jan 18.
17. Barrett J, Worth E, Bauss F, et al. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. 2004 Sep;44(9):951–65. doi: 10.1177/0091270004267594.
18. Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagobal S, et al. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2014 Dec 17;7:7–17. doi: 10.2147/IJWH.S73944. eCollection 2015.
19. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):792–8. doi: 10.1007/s00198-004-1602-9.
20. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int*. 2012 Jun;23(6):1747–56. doi: 10.1007/s00198-011-1773-0. Epub 2011 Sep 28.
21. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int*. 2012 Jun;23(6):1769–78. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.

22. Chesnut C, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. Epub 2004 Mar 29.
23. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clin Ther*. 2009 Apr;31(4):751-61. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.04.018.
24. Migliorini F, Maffulli N, Colarossi G, et al. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Aug 27;16(1):533. doi: 10.1186/s13018-021-02678-x
25. Shen J, Ke Z, Dong S, et al. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2022 Apr 17;28:e935491. doi: 10.12659/MSM.935491.
26. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):237-45. doi: 10.1185/030079908x253717.
27. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone*. 2009 May;44(5):758-65. doi: 10.1016/j.bone.2009.01.002.
28. Migliorini F, Colarossi G, Baroncini A, et al. Pharmacological Management of Postmenopausal Osteoporosis: a Level I Evidence Based - Expert Opinion. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jan;14(1):105-19. doi: 10.1080/17512433.2021.1851192.
29. Jin YZ, Lee JH, Xu B, Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 31;20(1):399. doi: 10.1186/s12891-019-2769-8.
30. Lee DR, Lee J. Comparison of the efficacy between once-monthly oral ibandronate and risedronate among Korean women with osteoporosis: a nationwide population-based study. *Osteoporos Int*. 2019 Mar;30(3):659-66. doi: 10.1007/s00198-018-4778-0.
31. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
32. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494.
33. Lyles KW, Colyn-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa074941. Epub 2007 Sep 17.
34. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
35. McClung M, Miller P, Recknor C, et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Nov;114(5):999-1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
36. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2407-16. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
37. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007 Jul;41(1):122-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.011. Epub 2007 Mar 24.
38. Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты. Современная ревматология. 2022;16(2):56-61 [Toropectova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):56-61. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2022-2-56-61
39. Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность Современная ревматология. 2021;15(5):62-7. [Toropectova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):62-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2022/19.07.2022/22.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Никитинская О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

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

О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лила А.М.^{2,3}, Шавловская О.А.⁴

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁴АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2;

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

⁴Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8, корп. 2

Стандартизированные экстракты неденатурированного коллагена II типа (НК-II) используются в качестве альтернативных подходов к лечению остеоартрита (ОА). Действие экстрактов НК-II связано с модуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НК-II способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами, НК-II ускоряет реконструкцию соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность использования стандартизированных субстанций НК-II для ускорения регенерации хряща и уменьшения боли при ОА и субклинической дисфункции суставов.

Ключевые слова: хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; терапия остеоартрита; гипералгезия; цитокины; структура коллагена.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. Современная ревматология. 2022;16(4):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116

On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.^{2,3}, Shavlovskaya O.A.⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Center "Computer Science and Management", Russian Academy of Sciences, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

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

⁴International University of Restorative Medicine, Moscow

¹44, Vavilov street, building 2, Moscow 119333, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ⁴8, Furmann lane, building 2, Moscow 105062, Russia

Standardized extracts of undenatured type II collagen (UC-II) are used as alternative approaches to the treatment of osteoarthritis (OA). The effect of UC-II extracts is associated with the modulation of the mechanisms of innate and acquired immunity, a decrease in the activity of pro-inflammatory cytokines and prostaglandins. Epitopes of native collagen in the structure of UC-II contribute to a decrease in the activity of autoimmune reactions that stimulate cartilage degradation. Interacting with discoidin receptors, UC-II accelerates the reconstruction of cartilage connective tissue and inhibits the pro-inflammatory effects of endogenous collagens. Experimental and clinical studies confirm the effectiveness of the use of standardized substances UC-II for acceleration of cartilage regeneration and reduce pain in OA and subclinical joint dysfunction.

Keywords: chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; osteoarthritis therapy; hyperalgesia; cytokines; collagen structure.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116

Остеоартрит (ОА) — заболевание, связанное с поражением суставного хряща, костей и околоуставных мягких тканей. ОА ассоциирован со значительной болью, формированием структурных изменений сустава, нарушением его функции и ухудшением качества жизни. Фрагменты коллагена, образующиеся при разрушении суставной ткани у больных ОА, попадают в кровоток и вызывают активацию клеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, тем самым усиливая уже имеющееся хроническое воспаление. Таким образом, аутоиммунное воспаление играет существенную роль в патофизиологии ОА.

В терапии ОА широко используются хондропротекторы: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), препараты денатурированного (гидролизованного) коллагена (ГлК) и др. Систематический анализ хондропротекторов, проведенный на основании 69 клинических исследований, показал, что коллаген (наряду с экстрактами куркумы, босвеллии, кожуры маракуйи, куркумина, пикногенола, L-карнитина, метилсульфонилметаном, ХС и ГС) способствует значимому уменьшению боли в суставах при проведении коротких (недели) и средних (месяцы) курсов лечения [1].

В клинических исследованиях получены положительные результаты при лечении ГлК дефектов костной ткани [2], саркопении, гастроэзофагеального рефлюкса, ОА, ревматоидного артрита (РА) и заболеваний зубов. Топическое применение порошков коллагена помогает регенерации кожи и заживлению ран [3]: ускоряется переход от экссудативной фазы воспаления к пролиферативной, быстрее происходит эпителизация [4]. Использование препаратов коллагена, стимулирующих рост фибробластов и кератиноцитов, особенно перспективно для более быстрого заживления медленно заживающих ран при отсутствии эффекта от традиционного лечения [5]. Показана эффективность топического применения порошков коллагена для лечения язв при синдроме диабетической стопы [6]. Коллаген (0,3–1% в составе ферментированных напитков на основе молочной сыворотки) обладал антиоксидантной активностью и предотвращал рост сальмонелл, кишечной палочки, плесени, грибов и анаэробных мезофилов, т. е. проявлял антибактериальное действие [7].

Коллаген II типа — основной структурный белок хрящевой ткани. Развитие некоторых заболеваний суставов, сопровождающихся воспалением и эрозивными изменениями суставного хряща, связано с иммунным ответом на эндогенный коллаген II типа. Для лечения ОА в последние годы применяется неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II) и ГлК, расщепленный на низкомолекулярные пептидные фрагменты [8]. Неденатурированный коллаген характеризуется высокой (300 кДа), а ГлК — низкой (от 2 до 9 кДа) молекулярной массой [9]. НК-II является основной частью коллагеновых фибрилл гиалинового хряща суставов, он также присутствует в пульпозном ядре межпозвоночного диска. НК-II, полученный из хряща куриной грудины, назначается при ОА коленного сустава [10, 11].

Несмотря на существенный объем публикаций, посвященных коллагенам II типа (более 4000), исследование ключевых звеньев механизма их фармакологического действия продолжается. Хотя коллаген является структурной основой хряща, экзогенные препараты НК-II не могут рассматриваться как источник биологического коллагена, поскольку они поступают в организм в крайне низких дозах (40–100 мг/сут), заведомо недостаточных для использования в качестве «строи-

тельного материала» хряща. В то же время в экспериментальных и клинических исследованиях неоднократно воспроизведена эффективность таких низких доз НК-II, что позволяет говорить о существовании специфических таргетных белков и особых молекулярно-физиологических механизмов, опосредующих противоревматическое действие НК-II.

Компьютеризированный систематический анализ данных литературы

Мы провели систематический компьютеризированный анализ имеющихся в литературе доказательных данных о молекулярных механизмах действия коллагенов II-го типа, в том числе НК-II, посредством современных методов анализа больших объемов данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [12–14]. По запросу «“Collagen Type II” or “type II collagen” or “undenatured type II collagen” UC-II AND pharmacology» в базе данных PubMed было найдено 4445 ссылок.

В ходе анализа был выделен 51 информативный биомедицинский термин, отличающий публикации, посвященные фармакологии коллагена, от публикаций в контрольной выборке (4450 статей, случайно выбранных из 7803 текстов, найденных по запросу «“Collagen Type II” or “type II collagen” NOT pharmacology»). Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP [11] позволила рубрицировать тексты исследований по молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO) [15]. С помощью экспертного анализа полученного списка рубрик GO создана «терминологическая карта», описывающая молекулярную фармакологию коллагена II-го типа (рис. 1).

Анализ метрической карты на рис. 1 показывает наличие двух выраженных терминологических кластеров («Провоспалительные цитокины» и «Провоспалительные простагландины») и множество внекластерных терминов, описывающих особенности молекулярной фармакологии коллагенов II-го типа. Выявленные кластеры терминов указывают на то, что одним из основных молекулярно-физиологических механизмов действия НК-II является *модуляция процессов воспаления*. Так, НК-II участвует в регуляции активности провоспалительных цитокинов (кластер 1), в том числе связывания хемокинов CCL2 (GO:0035715) и CCL7 (GO:0035717), взаимодействия с *хемокиновым рецептором CCR* (GO:0048020). Под влиянием НК-II также снижается выработка провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли α — ФНО α (GO:1903556). Кроме того, НК-II оказывает влияние на клеточные механизмы иммунитета, регулируя дифференцировку CD8+ T-клеток (GO:0002305), активность тучных клеток (GO:0002448), дегрануляцию эозинофилов (GO:0043310) и адгезию лейкоцитов (GO:0050902).

НК-II также способствует уменьшению содержания провоспалительных простагландинов (кластер 2), снижая активность арахидонат-КоА-лигазы (GO:0047676), секрецию простагландинов (GO:0032307), биосинтез липоксина B4 (GO:2001306), взаимодействие с лейкотриеновыми рецепторами (GO:0031774, GO:0001631) и с рецептором интерлейкина (ИЛ) 1 (GO:0004908). Как известно, сенсibilизация ноцицепторов провоспалительными цитокинами и производными арахидоновой кислоты (*простагландины, лейкотриены*) лежит в основе патофизиологии *гипералгезии*. Влияние НК-II на простагландины опосредовано ионами магния

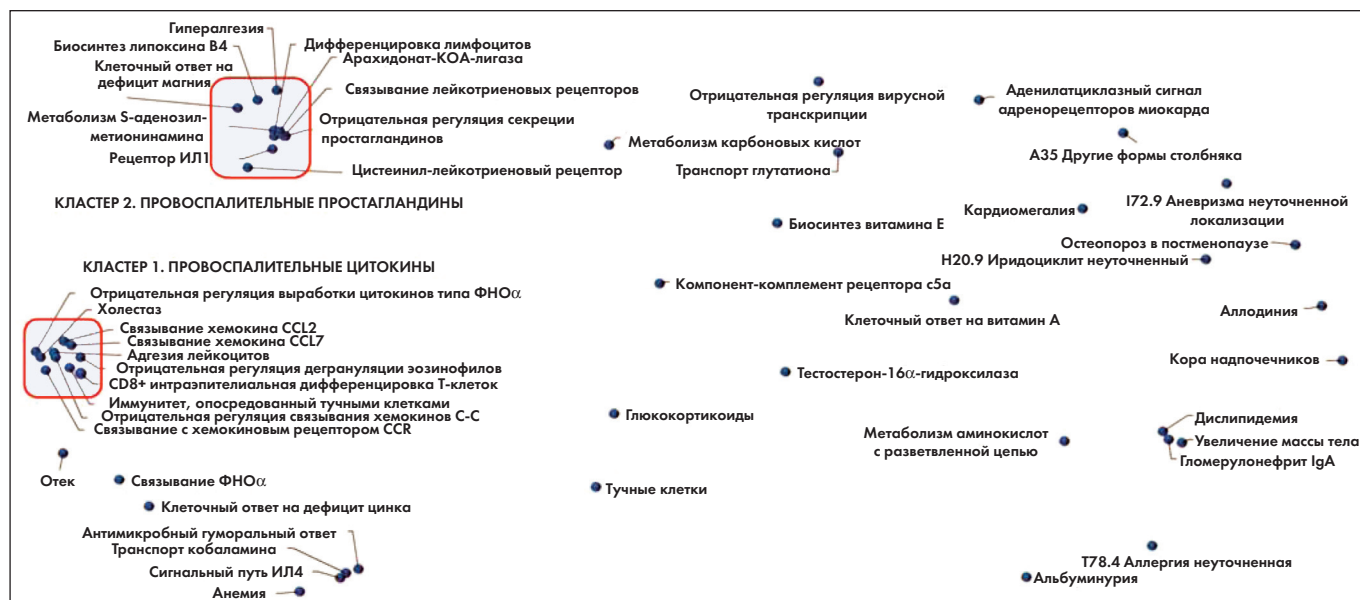


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной фармакологии коллагена II-го типа. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов)

Fig. 1. Metric diagram reflecting the "map" of the molecular pharmacology of type II collagen. The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often the joint use of the two corresponding terms occurs)

(GO:0010350. Клеточный ответ на дефицит магния), *фолатами* (GO:0046499. Метаболизм S-аденозилметионина) и, очевидно, может ослабляться при дефиците этих микронутриентов.

«Внекластерные» термины, описывающие фармакологические эффекты НК-II, соотносятся с *регуляцией воспаления и боли* (тучные клетки, аллодиния, отек, GO:0035771 сигнальный путь ИЛ4; GO:0043120 связывание ФНО α), *нарушениями обмена липидов* (дислипидемии, GO:0009081 метаболизм аминокислот с разветвленной цепью, дислипидемии, увеличение массы тела), *гиперактивностью надпочечников* (кора надпочечников, GO:0086023 аденилатциклизный сигнал аденорецепторов миокарда, кардиомиегалия). Внекластерные термины указывают на дополнительные *микронутриенты*, сниженная обеспеченность которыми может потенциально влиять на эффективность НК-II (GO:0010189 биосинтез витамина E; GO:0015889 транспорт кобаламина; GO:0034224 клеточный ответ на дефицит цинка; GO:0071299 клеточный ответ на витамин A). Более детальное рассмотрение публикаций, соответствующих этим терминам, позволит подробно описать возможные механизмы взаимосвязи НК-II с отеком, аллодинией, нарушениями липидного обмена и др.

Далее последовательно предоставлены молекулярные механизмы действия экстрактов НК-II, вопросы терапевтического применения препаратов на основе неденатурированного коллагена в терапии ОА.

Молекулярные механизмы действия экстрактов неденатурированного коллагена: иммуногенные свойства

Коллаген — фибриллярный белок, необходимый для формирования коллагеновых волокон соединительной ткани. Молекула коллагена представляет собой левозакрученную

спираль из трех полипептидных цепей (тропоколлаген), в которой каждый виток содержит три аминокислотных остатка. Молекулы тропоколлагена, спонтанно взаимодействуя друг с другом, ассоциируются и образуют волокна коллагена.

В норме эндогенный фибриллярный коллаген II-го типа является структурным компонентом хряща. В организме человека выделяют *три основных типа хрящевой ткани*: гиалиновый (прозрачный, состоит из тонких коллагеновых волокон, формирует суставные поверхности длинных костей, содержится в носовой перегородке, трахее и бронхах); эластический (менее прозрачный, желтоватый, содержит коллагеновые и эластические волокна, его обнаруживают в ушной раковине, гортани) и волокнистый (состоит из множества толстых коллагеновых волокон, формирует межпозвоночные диски и сухожилия).

При нарушении целостности хрящевой ткани хондроциты могут быть подвержены действию избыточных количеств эндогенного коллагена II-го типа, который входит в состав суставного хряща. Так, избыточное воздействие эндогенного коллагена II-го типа на хондроциты и другие типы клеток индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), ускоряя деградацию хрящевого матрикса [16]. Инкубация культуры хондроцитов с коллагеном II-го типа вызывает дозозависимую индукцию ММП1, ММП3, ММП13, ММП14, цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и белков внутриклеточной передачи сигналов (МАРК-р38, NF- κ B) [17].

НК-II представляет собой биологически активную форму коллагена (описанная выше тройная спиральная структура, состоящая из длинных полипептидных цепей). ГлК — это цепи коллагена, расщепленные на более короткие пептиды. НК-II отличается от ГлК по ряду показателей. Так, НК-II

получают в результате щадящей обработки природного сырья, без значительного нагрева и добавления протеолитических ферментов. Напротив, приготовление ГлК подразумевает частичный гидролиз белковых цепей, осуществляемый при нагреве и добавлении ферментов. В НК-II сохраняется структура тропоколлагеновых спиралей и соответствующих пространственных эпитопов белка (что важно для взаимодействия с иммунными клетками), в то время как в ГлК эта структура нарушена. В отличие от ГлК, НК-II не всасывается в кишечнике и «работает» через иммуноопосредованный механизм, который заключается в снижении иммунного ответа на эпитопы коллагена. Напомним, что «эпитопом» называется часть макромолекулы того или иного антигена (например, коллагена II-го типа), которая распознается иммунной системой с участием антител, Т- и В-лимфоцитов.

Порошки субстанций НК-II были исследованы на предмет цвета, размера частиц, профилей качества, профилей жирных кислот, а также с помощью электронной микроскопии. Кроме того, они были проанализированы на содержание аминокислот и на антигенный потенциал с использованием теста ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Поскольку между продуктами были обнаружены существенные различия по указанным показателям, это позволяет утверждать, что далеко не все субстанции, обозначаемые как «НК-II», являются взаимозаменяемыми [9]. Именно поэтому следует использовать экстракты НК-II с максимальным качеством фармацевтической стандартизации по действующему веществу и по наличию примесей (минимальное содержание белковых, жировых, микроэлементных примесей).

В целом в НК-II сохраняется структура трехмерных эпитопов нативного коллагена. Исходя из общеизвестных основ иммунологии, прием экзогенных НК-II *per os* при лечении ОА должен формировать (посредством механизмов приобретенного иммунитета при участии В- и Т-лимфоцитов) системную толерантность к пептидам коллагена II-го типа, что способствует подавлению аутоиммунного воспаления.

В клинических исследованиях НК-II наблюдались значительное уменьшение боли и улучшение функции опорно-двигательного аппарата. Лечение также может обеспечить защиту здорового сустава от повреждения, вызванного механической нагрузкой [18]. Формирование толерантности к коллагену при использовании НК-II может быть обусловлено взаимодействием эпитопов НК-II с лимфоидной тканью кишечника. Это взаимодействие способствует формированию толерантности Т-клеток к коллагену и препятствует атаке Т-клеток на суставной хрящ. Исследования показали, что небольшие дозы НК-II *per os* эффективно нейтрализуют атаку Т-киллеров посредством воздействия трехмерных эпитопов коллагена на пейеровы бляшки в дистальном отделе тонкого кишечника и в проксимальном отделе толстой кишки [19].

Косвенным подтверждением иммунного механизма действия препаратов НК-II является наличие связей между генотипами одного из основных генов системы клеточного иммунитета — гена гистосовместимости HLA-DRB1 — и эффективностью перорального приема препарата НК-II при ревматоидном артрите (РА). НК-II способствовал значительному увеличению титров IgA-антител к коллагену II типа в сыворотке крови ($p=0,003$) и снижению титров IgG-антител ($p<0,0001$). Различия в числе болезненных и припухших суставов были статистически значимыми между

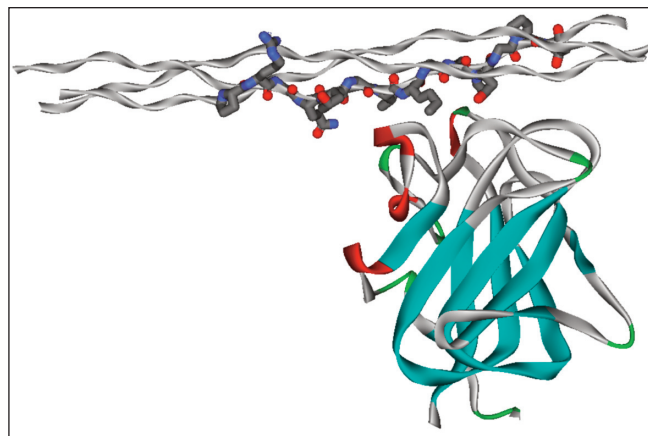


Рис. 2. Фрагмент коллагена (показан решетчатой моделью) в комплексе с DDR (pdb-файл 2WUH:B)

Fig. 2. A fragment of collagen (represented by a lattice model) in combination with DDR-receptors containing discoidin domains (pdb file 2WUH:B)

группами DRB1*0405 + НК-II и DRB1*0405 + плацебо, а также между группами DRB1*0405 + НК-II ($p=0,006$) и не-DRB1*0405 + НК-II ($p=0,01$). Таким образом, при генотипе DRB1*0405 отмечается терапевтическая эффективность НК-II при РА [20]. Можно предположить, что применение НК-II может быть перспективным у пациентов с вторичным ОА на фоне РА.

Молекулярные механизмы действия экстрактов неденатурированного коллагена: взаимодействие с белками протеома

На основе информации о белок-белковых взаимодействиях, представленной в базе данных пространственных структур белков (Protein Data Bank, PDB), можно сделать вывод, что НК-II может участвовать в образовании более 20 белок-белковых комплексов в протеоме человека (например, комплексы с белком Spars, адгезином, факторами коагуляции крови, интегринами и др.). Систематическое рассмотрение всех этих взаимодействий пептидных фрагментов коллагена находится вне рамок настоящей статьи. Здесь важно отметить, что НК-II может связываться с рецепторами, содержащими дискоидиновые домены (DDR1 и DDR2) — повсеместно распространенными тирозинкиназными рецепторами. Они активируются за счет связывания с молекулами коллагена (рис. 2) и участвуют в регуляции адгезии, роста, миграции и деления клеток, а также реконструкции внеклеточного матрикса соединительной ткани [21, 22].

Делеции генов DDR в эксперименте приводят к аномалиям развития и функции почек [23], нарушениям заживления ран [24], снижению интенсивности роста хондроцитов [25]. Сходный фенотип наблюдается у пациентов с врожденными генетическими дефектами гена DDR2 [26]. Нарушения функции DDR в организме человека ассоциированы с ОА, фиброзом и сниженным противоопухолевым иммунитетом [22].

DDR1 опосредует индуцированную эндогенным коллагеном воспалительную активацию микроглии в культуре, увеличивая экспрессию циклооксигеназы 2, ММП9 и рецептора CD40/TNFRSF5 (разновидность рецептора ФНО α). Это обеспечивает участие сигнальных белков p38-MAPK и NF- κ B в активации клеток микроглии, обработанных кол-

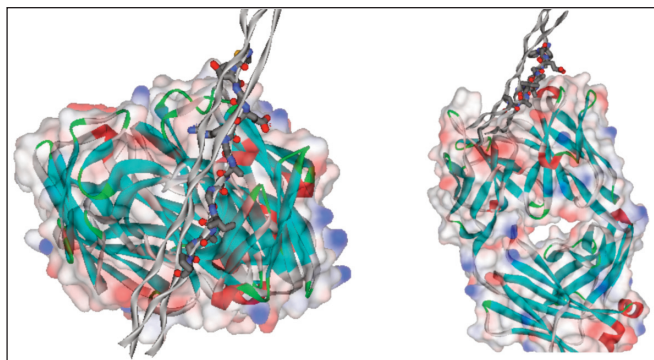


Рис. 3. Структура комплекса неденатурированного коллагена с аутоантителами, образующимися при РА (модель на основе PDB файла 4BKL)

Fig. 3. Structure of the complex of undenatured collagen with autoantibodies formed in RA (model based on the PDB file 4BKL)

лагеном [27]. НК-II, связываясь с DDR1 и DDR2, может таким образом ингибировать провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов.

С НК-II взаимодействуют «артритогенные» аутоантитела типа M2139. Образование этих антител связано с патофизиологией РА. Аутоантитела M2139 взаимодействуют с хрящом и стимулируют ускоренную деградацию хрящевой ткани. Кристаллическая структура комплекса M2139 + НК-II позволила определить структурные элементы, контролируемые распознавание антителами одного из основных эпитопов НК-II, и уточнить роль генетических полиморфизмов в формировании аутоиммунных реакций, участвующих в деградации хряща [28]. Полученные результаты позволяют предположить, что экзогенно поступающий НК-II может блокировать взаимодействие этих аутоантител с эндогенным коллагеном, тем самым тормозя деградацию хряща (рис. 3).

Экспериментальные и клинические исследования экстрактов НК-II

Результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно показывают перспективность использования экстрактов НК-II для терапии ОА [11, 29, 30]. Например, у крыс с моноидоацетатной моделью ОА НК-II модулировал воспалительную реакцию: снижал концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα в сыворотке крови, а также уровень MMP3 и NF-κβ в коленном суставе (p<0,05) [11], улучшая также показатели по шкале Манкини и классификации Келлгрена–Лоуренса (p<0,05). Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность применения НК-II при ОА: на-

блюдалось статистически значимое снижение суммарного показателя WOMAC (-8; 95% доверительный интервал, ДИ от -13 до -3; p=0,002), в том числе по подшкале «Скованность» (-0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,08; p=0,01). Отмечалось снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (-16,6 мм; 95% ДИ от -26,2 до -6,9 мм; p<0,001) [30].

Заключение

Молекулярная фармакология предполагает три механизма действия НК-II. Во-первых, при поступлении *per os* трехмерные эпитопы полипептидов НК-II воздействуют на Т- и В-лимфоциты, интенсивно рециркулирующие в пейеровых бляшках тонкого кишечника. Сенсибилизированные эпитопами НК-II лимфоциты пейеровых бляшек по лимфатическим сосудам мигрируют в систему кровообращения больных ОА, распространяясь по всему организму, достигая пораженного сустава. Деструкция поверхности хряща при ОА характеризуется присутствием избыточного количества волокон коллагена II-го типа, который вследствие разрушения гелеобразной среды соединительной ткани хряща выходит на поверхность. В пейеровых бляшках Т- и В-лимфоциты, сенсибилизированные к НК-II, начинают вырабатывать антитела, которые образуют защитный слой вокруг волокон коллагена разрушающегося хряща. Этот защитный слой будет препятствовать избыточной продукции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, не сенсибилизированными к НК-II.

Во-вторых, НК-II частично гидролизуются под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Образующиеся при этом полипептидные фрагменты могут поступать в кровь и достигать суставов. Взаимодействуя с DDR на поверхности хондроцитов, эти пептидные фрагменты НК-II могут способствовать ускорению регенерации хрящевой ткани.

В-третьих, полипептидные фрагменты НК-II могут блокировать аутоантитела, которые ускоряют гибель хондроцитов и деградацию хрящевой ткани. Например, аутоантитела типа M2139 распознают один из основных эпитопов НК-II и, соответственно, могут быть заблокированы при взаимодействии с этим эпитопом, что способствует торможению деградации ткани хряща.

Таким образом, экстракты НК-II влияют на аутоиммунный компонент заболеваний хряща и DDR коллагена, а также способствуют снижению уровня провоспалительных цитокинов и простагландинов. Кроме того, НК-II тормозит старение костной ткани за счет уменьшения активности воспаления и окислительного стресса. Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 Feb;52(3):167-75. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333. Epub 2017 Oct 10.
- Elango J, Sanchez C, de Val JEMS, et al. Cross-talk between primary osteocytes and bone marrow macrophages for osteoclastogenesis upon collagen treatment. *Sci Rep.* 2018 Mar 28;8(1):5318. doi: 10.1038/s41598-018-23532-x.
- Wang H. A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies. *Polymers (Basel).* 2021 Nov 9;13(22):3868. doi: 10.3390/polym13223868.
- Stupin V, Manturova N, Silina E, et al. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats. *J Exp Pharmacol.* 2020 Oct 30;12:409-22. doi: 10.2147/JEP.S275791. eCollection 2020.
- King S. Catix: an easy-to-use collagen treatment for wound healing. *Br J Community Nurs.* 2005 Sep;10(9):S31-4. doi: 10.12968/bjcn.2005.10.Sup3.19697.
- Colak B, Yormaz S, Ece I, et al. Comparison of Collagen Granule Dressing Versus Conventional Dressing in Patients With Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Jul 31;1534734620938988. doi: 10.1177/1534734620938988.
- Leyn-Lopez A, Perez-Marroquin XA, Campos-Lozada G, et al. Characterization of

- Whey-Based Fermented Beverages Supplemented with Hydrolyzed Collagen: Antioxidant Activity and Bioavailability. *Foods*. 2020 Aug 12;9(8):1106. doi: 10.3390/foods9081106.
8. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
9. Harris RB, Fonseca FLA, Sharp MH, Ottinger CR. Functional characterization of undenatured type II collagen supplements: Are they interchangeable? *J Diet Suppl*. 2021 Jun 1;1-16. doi: 10.1080/19390211.2021.1931621. Online ahead of print.
10. Selistre LFA, Goncalves GH, Vasilceac FA. The relationship between urinary C-Telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*. Jan-Feb 2021;25(1):62-9. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.02.002. Epub 2020 Feb 26.
11. Sahin K, Kucuk O, Orhan C. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3.
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654-67.
13. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23:319-27.
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25:577-87.
15. Zitnik M, Sosi R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets (2018): Stanford Biomedical Network Dataset Collection. <http://snap.stanford.edu/biodata>
16. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. *Nucleic Acids Res*. 2021 Jan 8;49(D1):D325-D334. doi: 10.1093/nar/gkaa1113.
17. Klatt AR, Paul-Klaus B, Klinger G, et al. A critical role for collagen II in cartilage matrix degradation: collagen II induces pro-inflammatory cytokines and MMPs in primary human chondrocytes. *J Orthop Res*. 2009 Jan;27(1):65-70. doi: 10.1002/jor.20716.
18. Sütő G. Undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis. *Orv Hetil*. 2021 Sep 12;162(37):1481-4. doi: 10.1556/650.2021.32337.
19. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
20. Toda Y, Takemura S, Morimoto T, Ogawa R. Relationship between HLA-DRB1 genotypes and efficacy of oral type II collagen treatment using chicken cartilage soup in rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1997 Feb;20(1):44-51. doi: 10.2177/jsci.20.44.
21. Carafoli F, Bihan D, Stathopoulos S, et al. Crystallographic insight into collagen recognition by discoidin domain receptor 2. *Structure*. 2009 Dec 9;17(12):1573-81. doi: 10.1016/j.str.2009.10.012.
22. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal*. 2006 Aug;18(8):1108-16. doi: 10.1016/j.cell-sig.2006.02.012. Epub 2006 Feb 28.
23. Gross O, Beirowski B, Harvey SJ, et al. DDR1-deficient mice show localized subepithelial GBM thickening with focal loss of slit diaphragms and proteinuria. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):102-11. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00712.x.
24. Hou G, Vogel W, Bendeck MP. The discoidin domain receptor tyrosine kinase DDR1 in arterial wound repair. *J Clin Invest*. 2001 Mar;107(6):727-35. doi: 10.1172/JCI10720.
25. Kano K, Marin de Evsikova C, Young J, et al. A novel dwarfism with gonadal dysfunction due to loss-of-function allele of the collagen receptor gene, Ddr2, in the mouse. *Mol Endocrinol*. 2008 Aug;22(8):1866-80. doi: 10.1210/me.2007-0310. Epub 2008 May 15.
26. Bargal R, Cormier-Daire V, Ben-Neriah Z, et al. Mutations in DDR2 gene cause SMED with short limbs and abnormal calcifications. *Am J Hum Genet*. 2009 Jan;84(1):80-4. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.004. Epub 2008 Dec 24.
27. Seo MC, Kim S, Kim SH, Zheng LT, Park EK, Lee WH, Suk K. Discoidin domain receptor 1 mediates collagen-induced inflammatory activation of microglia in culture. *J Neurosci Res*. 2008 Apr;86(5):1087-95. doi: 10.1002/jnr.21552. PMID: 17969104
28. Raposo B, Dobritzsch D, Ge C, et al. Epitope-specific antibody response is controlled by immunoglobulin V(H) polymorphisms. *J Exp Med*. 2014 Mar 10;211(3):405-11. doi: 10.1084/jem.20130968.
29. Yoshinari O, Moriyama H, Shiojima Y. An overview of a novel, water-soluble undenatured type II collagen (NEXT-II). *J Am Coll Nutr*. 2015;34(3):255-62. doi: 10.1080/07315724.2014.919541. Epub 2015 Mar 9.
30. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omac RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019 Mar;43(3):531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Epub 2018 Oct 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.06.2022/23.07.2022/27.07.2022

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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

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

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Лорноксикам в терапии острой и 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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одни из наиболее часто применяемых в мире лекарственных средств, которые назначаются по широкому кругу показаний, в том числе при остеоартрите, ревматоидном артрите, других заболеваниях опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, а также для облегчения послеоперационной боли. Хорошо известно, что прием НПВП связан с риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Лорноксикам относится к НПВП класса оксикамов и является сбалансированным ингибитором обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ1 и ЦОГ2 — и отличается от других оксикамов быстрым началом действия, высокой скоростью элиминации. Препарат характеризуется выраженным анальгетическим эффектом и благоприятным профилем безопасности как в отношении ЖКТ, так и ССС, не требует коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; лорноксикам (Ксефокам®); эффективность; безопасность.

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

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ. Лорноксикам в терапии острой и хронической скелетно-мышечной боли. Современная ревматология. 2022;16(4):117–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-117-121

Lornoxicam in the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain

Polishchuk E. Yu., Karateev A. E.

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

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used type of drugs in the world and are prescribed for a wide range of indications, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, other diseases of the musculoskeletal system and soft tissues, as well as for the relief of postoperative pain. It is well known that the use of NSAIDs is associated with the risk of gastrointestinal (GIT), cardiovascular (CVS) and kidneys complications. Lornoxicam belongs to the NSAIDs of the oxicam class and is a balanced inhibitor of both cyclooxygenase (COX) isoforms — COX1 and COX2 — and differs from other oxicams in its rapid onset of action, high elimination rate. The drug is characterized by a pronounced analgesic effect and a favorable safety profile both in relation to the gastrointestinal tract and cardiovascular system, does not require dose adjustment in patients over 65 years of age.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; lornoxicam (Xefocam®); efficiency; safety.

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

For reference: Polishchuk EY, Karateev AE. Lornoxicam in the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):117–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-117-121

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко применяемых в мире лекарственных средств, которые ежедневно используют миллионы людей с целью получения противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффекта. НПВП назначаются по широкому кругу показаний, в том числе при остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите (РА), других заболеваниях опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, а также для облегчения послеоперационной боли [1].

Однако хорошо известно, что прием НПВП связан с риском развития серьезных класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [1]. Все препараты данной группы подавляют синтез простагландинов путем ингиби-

рования активности циклооксигеназы (ЦОГ), которая образуется в виде изоферментов ЦОГ1 и ЦОГ2. НПВП различаются по избирательности в отношении изоферментов ЦОГ и, следовательно, по частоте развития побочных эффектов. Подавление изофермента ЦОГ1 ассоциируется с возникновением эрозий и кровотечений в ЖКТ, нарушением функции почек и свертываемости крови, тогда как ЦОГ2 — со значительно большим числом тромботических сердечно-сосудистых событий.

Лорноксикам относится к НПВП класса оксикамов, является мощным сбалансированным ингибитором ЦОГ1/ЦОГ2 [2] и отличается от других оксикамов быстрым началом действия, высокой скоростью элиминации и низким объемом распределения [3]. Короткий период полувыведения лор-

ноксикама (около 4 ч) снижает риск его аккумуляции [4], что, в свою очередь, положительно сказывается на переносимости препарата. Лорноксикам выпускается в виде таблеток стандартного и быстрого высвобождения, а также в форме препарата для внутримышечного или внутривенного введения. Было продемонстрировано, что все три лекарственных формы лорноксикама обеспечивают эквивалентную экспозицию (суммарная площадь под кривой концентрации лекарственного препарата) после приема у здоровых добровольцев, поэтому могут считаться сопоставимыми [3].

Об эффективности лорноксикама можно судить по большому числу исследований, посвященных оценке его применения для превентивного и послеоперационного обезболивания. Весьма показательной в этом отношении является работа Е. Coskun и соавт. [5], в которой в качестве препарата сравнения был использован такой сильный анальгетик, как трамадол. В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) было включено 60 больных, которым планировалось проведение дискэктомии на уровне поясничного отдела позвоночника. Пациенты основной группы получали лорноксикам 8 мг 3 раза в сутки, группы сравнения — трамадол 1,5 мг/кг 3 раза в сутки с последующей оценкой эффекта через 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после операции. Существенных различий между группами в отношении демографических и клинических характеристик, количества дополнительных анальгетиков и продолжительности эффективной анальгезии, побочных эффектов и удовлетворенности лечением не обнаружено. При этом в течение первого часа после операции обезболивающий эффект лорноксикама был статистически значимо выше, чем у трамадола (рис. 1).

Было показано, что по сравнению с неселективными НПВП лорноксикам обладает одним из самых высоких опиоидсберегающих эффектов [6]. Согласно полученным данным, использование опиоидов было снижено при применении диклофенака на 17–50%, кеторолака — на 9–66%, ибупрофена — на 22–46%, кетопрофена — на 34–66%, декс-кетопрофена — на 36–50%, теноксикама — на 38–41% и лорноксикама — на 36–54%.

G. Isola и соавт. [7] оценили эффективность лорноксикама и флурбипрофена при лечении боли у 91 пациента, перенесшего экстракцию третьего моляра нижней челюсти. Больные случайным образом были распределены в три группы, которые 2 раза в день в течение 5 дней после операции получали один из следующих видов лечения: плацебо (n=29), флурбипрофен (n=31) или лорноксикам (n=31). Интенсивность послеоперационной боли определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 30 мин, 2, 6, 12, 24, 48 ч, 7 и 10 дней после вмешательства. По данным исследования, по эффективности оба НПВП превосходили плацебо, при этом интенсивность боли через 2 и 6 ч после операции при лечении лорноксикамом была значительно ниже ($p<0,001$ и $p=0,016$ соответственно), чем при приеме флурбипрофена.

В двойном слепом РКИ, включавшем 220 пациентов, была изучена эффективность рапидных форм лорноксикама и диклофенака калия при лечении острой люмбагии. Было показано, что лорноксикам по скорости наступления действия не уступает диклофенаку (30 и 36 мин соответственно) и обладает более выраженным анальгетическим эффектом [8].

Большое число хорошо организованных исследований посвящено изучению эффективности различных доз лорноксикама при лечении хронической скелетно-мышечной боли. Так, Н. Berry и соавт. [9] провели 4-недельное двойное слепое РКИ, в которое было рандомизировано 160 больных остеоартритом (ОА) коленных и тазобедренных суставов, продемонстрировавшее значимое преимущество лорноксикама в суточных дозах 8 и 12 мг перед плацебо в отношении уменьшения боли и функциональной недостаточности суставов. При этом было отмечено, что доза 12 мг была значительно эффективнее, чем доза 8 мг.

В другом РКИ в течение 1 мес была изучена эффективность лорноксикама 8 мг и диклофенака 50 мг у 273 пациентов с ОА [10]: оба препарата успешно контролировали симптомы ОА (индекс WOMAC снизился на 90,6% в группе лорноксикама и на 88,9% в группе диклофенака). Полученные результаты подтвердили ранее опубликованные сведения о преимуществе лорноксикама в суточной дозе 16 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг/сут и лорноксикамом 12 мг/сут при ОА [11]. После 12 нед применения лорноксикама в дозе 16 мг/сут значимо большее число пациентов и врачей оценили его действие как хорошее, очень хорошее и отличное (рис. 2).

В открытом исследовании COLOR, включавшем 2520 пациентов с ОА [12], было продемонстрировано преимущество лорноксикама 16 мг/сут по сравнению с рофекоксибом 25 мг/сут в отношении уменьшения боли при движении, в покое и в ночное время ($p<0,01$ во всех случаях). При этом отличную эффективность лорноксикама отметили 40,9% больных, а такую же оценку рофекоксибу дали только 20,1%.

В нескольких работах проанализирована эффективность лорноксикама при РА. Так, после окончания 3-недельного периода наблюдения в двойном слепом РКИ лорноксикам 12 мг/сут и диклофенак 150 мг/сут показали сопоставимое

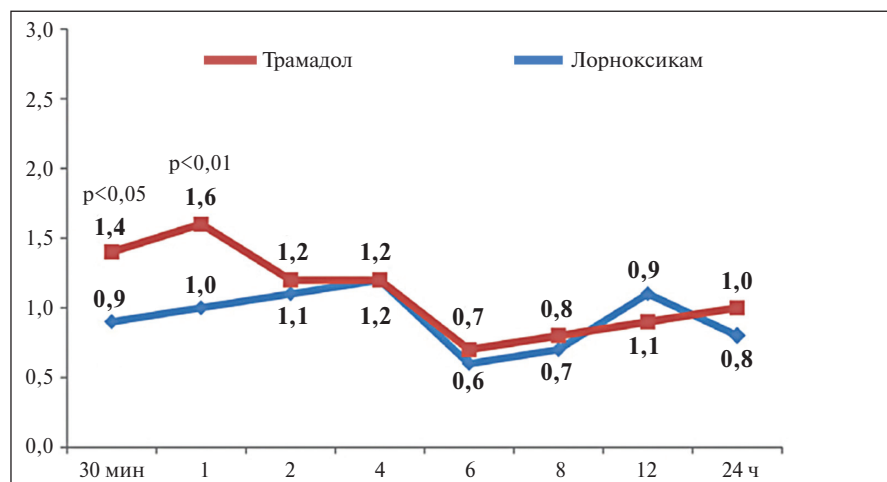


Рис. 1. Динамика боли по вербальной рейтинговой шкале на фоне приема лорноксикама и трамадола [5]

Fig. 1. Dynamics of pain according to the verbal rating scale while taking lornoxicam and tramadol [5]

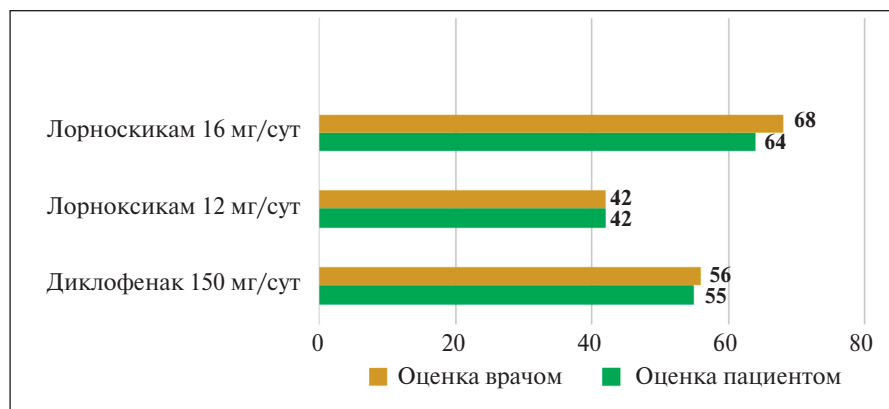


Рис. 2. Оценка эффективности лорноксикама 12 и 16 мг/сут и диклофенака 150 мг при ОА по мнению врача и пациента, % [11]

Fig. 2. Evaluation of the effectiveness of lornoxicam 12 and 16 mg/day and diclofenac 150 mg in osteoarthritis according to doctor and patient opinion, % [11]

анальгетическое действие, при этом, по мнению врачей, хороший и удовлетворительный ответ имелся у 75% пациентов, принимавших лорноксикам, и у 69% — диклофенак [13]. Сходные результаты в отношении снижения интенсивности боли, утренней скованности, а также числа болезненных суставов были получены при сравнении различных доз лорноксикама (12 и 16 мг) с напроксеном 1000 мг у больных РА [14].

Благоприятный профиль безопасности лорноксикама был подтвержден данными нескольких метаанализов. В работе, включавшей 50 РКИ [15], риск возникновения

любого нежелательного явления (НЯ) и НЯ со стороны ЖКТ был значительно ниже на фоне приема лорноксикама по сравнению со всеми активными препаратами сравнения (отношение шансов, ОШ 0,895; 95% доверительный интервал, ДИ 0,824–0,972; $p=0,0085$ и ОШ 0,849; 95% ДИ 0,764–0,945; $p=0,0026$ соответственно). Однако полученный результат может объясняться использованием в качестве контроля опиоидов, известных своими свойствами вызывать тошноту и рвоту. При сравнении лорноксикама с другими НПВП риск возникновения всех НЯ статистически значимо не различался. В целом частота серьезных НЯ (СНЯ) была самой высокой в группах всех активных препаратов сравнения (5,65%), за которыми следовали лорноксикам (4,08%) и плацебо (1,34%). Чаще всего сообщалось о СНЯ со стороны ЖКТ: тошнота, боль в животе и диспепсия в группе активного контроля развивались в 2,2; 0,85 и 0,27% случаев, тогда как в группе лорноксикама — в 0,71; 0,27 и 0,22% соответственно.

Также необходимо отметить, что лечение лорноксикамом не оказало существенного влияния на частоту возникновения НЯ у пациентов старше 65 лет, риск развития всех НЯ и НЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии лорноксикамом у лиц моложе и старше 65 лет был сопоставимым (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,83–1,12; $p=0,61$ и ОШ 1,04; 95% ДИ 0,86–1,26; $p=0,70$ соответственно).

Опубликованный позже метаанализ, проведенный L. Parada и соавт. [16], подтвердил полученные ранее данные о хорошей переносимости лорноксикама. Была проанализирована информация о побочных реакциях на лекарственные препараты из 60 сравнительных исследований: 6420 пациентов использовали лорноксикам, 1192 — плацебо и 3770 — анальгетик сравнения. О развитии НЯ сообщили 21% пациентов, применявших лорноксикам, при этом наиболее частыми были желудочно-кишечные осложнения (14 против 8% в группе плацебо). Тем не менее риск развития НЯ со стороны ЖКТ на фоне применения лорноксикама был ниже (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; $p=0,017$) по сравнению с другими НПВП.

Важную информацию об индивидуальной переносимости препарата предоставляют масштабные популяционные исследования, основанные на материале, объединяющем базы данных здравоохранения нескольких стран, в частности проект SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs), посвященный изучению сердечно-сосудистой безопасности различных НПВП.

Риск госпитализации по поводу СН, ИИ и ОИМ при использовании различных НПВП, по данным метаанализа популяционных исследований [17–19]

Risk of hospitalization for heart failure, ischemic stroke and acute myocardial infarction with the use of various NSAIDs, according to a meta-analysis of population studies [17–19]

НПВП	СН	ОШ (95% ДИ) ИИ	ОИМ
Ацеклофенак	1,03 (0,91–1,15)	1,17 (0,98–1,39)	1,04 (0,9–1,19)
Декскетопрофен	0,86 (0,41–1,81)	1,35 (0,72–2,53)	Не оценивался
Диклофенак	1,19 (1,15–1,24)	1,26 (1,2–1,32)	1,31 (1,17–1,48)
Ибупрофен	1,18 (1,12–1,23)	1,15 (1,09–1,22)	1,24 (1,04–1,48)
Индометацин	1,51 (1,33–1,71)	1,24 (1,02–1,51)	1,47 (1,27–1,70)
Кетопрофен	1,03 (0,96–1,11)	0,94 (0,83–1,07)	1,12 (1,03–1,22)
Кеторолак	1,83 (1,66–2,02)	1,46 (1,13–1,78)	2,06 (1,83–2,32)
Лорноксикам	1,06 (0,80–1,41)	0,65 (0,36–1,18)	1,08 (0,77–1,51)
Мелоксикам	1,02 (0,94–1,11)	0,96 (0,85–1,08)	1,18 (1,08–1,25)
Напроксен	1,16 (1,07–1,27)	1,03 (0,91–1,16)	1,19 (0,95–1,49)
Нимесулид	1,18 (1,14–1,23)	1,14 (1,06–1,23)	1,16 (1,11–1,22)
Пироксикам	1,27 (1,19–1,35)	1,13 (1,01–1,27)	1,17 (0,99–1,37)
Целекоксиб	0,96 (0,90–1,02)	0,99 (0,91–1,08)	1,15 (0,91–1,46)
Эторикоксиб	1,51 (1,41–1,62)	1,08 (0,96–1,22)	1,28 (1,17–1,40)

Так, прием НПВП ассоциировался с 19% увеличением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности – СН (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,17–1,22) [17]. При этом наибольший риск был выявлен на фоне лечения кеторолаком, эторикоксибом и индометацином, тогда как терапия лорноксикамом риск госпитализации не увеличивала. Т. Schink и соавт. [18] самый высокий риск развития ишемического инсульта (ИИ) наблюдали при приеме кеторолака, диклофенака и индометацина, а применение лорноксикама с повышением риска ИИ не ассоциировалось. Еще в одном исследовании в рамках проекта SOS оценивался риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) на фоне лечения 28 НПВП [19]. Самый высокий риск возникновения ОИМ установлен при использовании кеторолака в течение 2 нед, предшествовавших кардиоваскулярной катастрофе. Индометацин, диклофенак, ибупрофен, мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб характеризовались меньшим увеличением риска. Значимого повышения риска развития ОИМ на фоне приема лорноксикама не выявлено (см. таблицу).

Отечественный опыт применения лорноксикама у пациентов с ОА также показал хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности данного препарата в реальной клинической практике. В работе Ш.А. Темиркуловой и соавт. [20] 38 женщин с ОА и артериальной гипертензией (АГ) в течение 1 мес получали лорноксикам 16 мг/сут либо диклофенак в среднесуточных дозах. После окончания периода наблюдения обезболивающее действие лорноксикама было аналогично таковому диклофенака, при этом у пациенток

основной группы не отмечалось повышения уровня артериального давления в отличие от группы контроля.

В 12-месячном сравнительном исследовании эффективности и безопасности лорноксикама и диклофенака у 60 пациентов пожилого возраста с ОА коленных суставов и коморбидностью (сердечно-сосудистые заболевания) было отмечено, что лорноксикам оказывал более интенсивное анальгетическое действие по сравнению с диклофенаком и реже вызывал диспепсию, АГ, отек и пастозность голеней, а также не оказывал влияния на толщину внутрисуставного хряща по данным магнитно-резонансной томографии [21].

В работе И.Г. Хрипуновой и соавт. [22] у лиц 40–70 лет с неэффективностью НПВП в анамнезе лечение ОА лорноксикамом 16 мг/сут сопровождалось значительным снижением интенсивности боли (у 60% пациентов), регрессом синовита к концу периода наблюдения (21 день) и уменьшением боли в покое и при движении (<40 мм по ВАШ). Переносимость лечения была хорошей, НЯ, потребовавших отмены препарата, не выявлено.

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных исследований, лорноксикам (Ксефокам®) оказывает выраженное анальгетическое действие. Разнообразие лекарственных форм дает возможность широкого применения препарата в лечении не только острой боли, но и хронической скелетно-мышечной боли. При этом лорноксикам обладает благоприятным профилем безопасности как в отношении ЖКТ, так и ССС и не требует коррекции дозы у пациентов старше 65 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018; 56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.).]
2. Berg J, Fellier H, Christoph T, et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res*. 1999 Jul;48(7):369–79. doi: 10.1007/s000110050474.
3. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2008;28(6):345–51. doi: 10.2165/00044011-200828060-00002.
4. Ankier SI, Brimelow AE, Crome P, et al. Chlornoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J*. 1988 Oct;64(756):752–4. doi: 10.1136/pgmj.64.756.752.
5. Coskun E, Dincer E, Turan G, Özgültekin A. Postoperative Analgesic Efficacy of Preemptive and Postoperative Lornoxicam or Tramadol in Lumbar Disc Surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019 Oct;47(5):375–81. doi: 10.5152/TJAR.2019.60963. Epub 2019 May 20.
6. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther*. 2019 Dec;41(12):2612–28. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002. Epub 2019 Nov 14.
7. Isola G, Alibrandi A, Pedulla E, et al. Analysis of the Effectiveness of Lornoxicam and Flurbiprofen on Management of Pain and Sequelae Following Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *J Clin Med*. 2019 Mar 7;8(3):325. doi: 10.3390/jcm8030325.
8. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A, et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2006;26(5):267–77. doi: 10.2165/00044011-200626050-00004.
9. Berry H, Bird HA, Black C, et al. A double-blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb; 51(2):238–42. doi: 10.1136/ard.51.2.238.
10. Goregaonkar A, Mathiazhagan KJ, Shah RR, et al. Comparative assessment of the effectiveness and tolerability of lornoxicam 8 mg BID and diclofenac 50 mg TID in adult indian patients with osteoarthritis of the hip or knee: A 4-week, double-blind, randomized, comparative, multicenter study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2009 Feb;70(1):56–68. doi: 10.1016/j.curtheres.2009.02.006.
11. Kidd B, Frenzel W. A multicenter randomized double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1605–11.
12. Rose P, Steinhäuser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig*. 2004;24(4):227–36. doi: 10.2165/00044011-200424040-00004.
13. Caruso I, Montrone F, Boari L, et al. Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis: a double-blind, multicenter study. *Adv Ther*. 1994;11(3):132–8.
14. Bernstein RM, Frenzel W. A comparative study of 2 dosage regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Res*. 1995; 7:259–73.
15. Pleiner J, Nell G, Branebjerg PE, et al. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials. *Eur J Pain*. 2009;13(Suppl 1):191. doi: 10.1016/S1090-3801(09)60662-5.
16. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxi-

- cam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag.* 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18.
17. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
18. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
19. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
20. Темиркулова ША, Имашева СС, Жамарова ЛК, Насырова НЗ. Опыт применения ксефокама при лечении остеоартроза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). *Научно-практическая ревматология.* 2006;(2):114. [Temirkulova ShA, Imasheva SS, Zhagmarova LK, Nasyrova NZ. Experience of using xefocam in the treatment of osteoarthritis in patients with arterial hypertension (AH). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2006;(2):114. (In Russ.)].
21. Верткин АЛ, Наумов АВ, Семенов ПА и др. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общемедицинской практике. *Клиническая Геронтология.* 2009;15 (2):21-6. [Vertkin AL, Naumov AV, Semenov PA, et al. Safety assessment of the use of lornoxicam and diclofenac sodium in general medical practice. *Klinicheskaya Gerontologiya.* 2009; 15 (2):21-6. (In Russ.)].
22. Хрипунова ИГ, Хрипунова АА, Мнацаканян СГ. Ксефокам при купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом (ОА). *Научно-практическая ревматология.* 2006;(2):119. [Khripunova IG, Khripunova AA, Mnatsakanyan SG. Xefocam for pain relief in patients with osteoarthritis (OA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2006;(2):119. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2022/25.07.2022/27.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Штада». 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 Stada. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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