

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

Научные редакторы

Т.В. Дубинина, к.м.н., заведующая лабораторией аксиального спондилоартрита отдела спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Ю.А. Олюнин, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидных артритов 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., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов 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., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2022;16(5)

Т.В. Коротаева, д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией 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 протекции 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 лаборатории остеоартрита 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, проректор по научной работе, заведующий кафедрой протекции внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

Л. Гропна, 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(5):1–113

Подписано в печать 16.10.2022

Отпечатано в типографии «Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

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

2022;16(5)

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, PhD, 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, PhD, 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, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editors

T.V. Dubinina, MD, PhD, Head of the Laboratory for Axial Spondyloarthritis, Department of Spondyloarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Yu.A. Olyunin, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, MD, PhD, Professor, 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, PhD, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, professor, Department of Rheumatology, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

B.S. Belov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Department of Inflammatory Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, PhD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, MD, PhD, Professor, 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, MD, PhD, Professor, Director, A.B. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Joint Diseases, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

T.V. Korotaeva, MD, PhD, Head of the Department of Spondyloarthritis, Head of the Laboratory of Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, MD, PhD, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, MD, PhD, 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, PhD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.A. Raskina, MD, PhD, Professor, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, MD, PhD, Professor, 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, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Osteoarthritis, Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, PhD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, MD, PhD, Professor, Vice-rector for Research, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, MD, PhD, Professor, 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, MD, PhD, Professor, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

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

L. Groppa, MD, PhD, Professor, 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, MD, PhD, Professor, 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, MD, PhD, Professor, University of Milan, Milan, Italy

G. Togizbayev, MD, PhD, Professor, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Елисеев М.С., Харламова Е.Н., Желябина О.В., Лиля А.М.

Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Асеева Е.А., Лиля А.М., Соловьев С.К., Насонов Е.Л., Глухова С.И.

Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»	13
--	----

Маркова Г.А., Четина Е.В., Сатыбалдыев А.М.

Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови больных ревматоидным артритом	22
---	----

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

Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации	28
--	----

*Койлубаева Г.М., Болотбекова А.М., Егорова О.Н., Туратбекова А.Т.,
Тарасова Г.М., Суйунбай кызы Г., Чукубаев М.А., Турдукулов З.Э., Усупбаева Д.А.*

Особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных артериитом Такаясу	38
--	----

*Колтакова А.Д., Лиля А.М., Алексеева О.Г., Феденко А.А.,
Гриднева Я.В., Ольшанская А.С.*

Дебют воспалительной скелетно-мышечной патологии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение ингибиторами PD-1/PD-L1-пути	46
--	----

*Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю.,
Дёмин Н.В., Никитинская О.А.*

Физическая активность и композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом	53
--	----

*Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Глухова С.И.,
Дёмина А.Б., Андрианова И.А., Куликов И.А., Скрипкина И.Ю.*

Боль в спине и оценка активности анкилозирующего спондилита на фоне гестации: симптомы, отражающие обострение заболевания, и беременность	60
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Воробьева О.В., Романова Л.П.

Патоморфологические изменения органов при ревматоидном артрите со вторичным амилоидозом сердца и почек на фоне COVID-19	66
--	----

Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.

Вирусная микст-инфекция, осложненная острым гепатитом и токсико-аллергическим дерматитом (клинический случай)	71
---	----

ОБЗОРЫ

Белов Б.С., Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

Инфекции и системные васкулиты	75
--------------------------------------	----

Руцкая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Лиля А.М.

Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях	82
---	----

Каратеев А.Е.

Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околоуставных мягких тканей: краткий описательный обзор	88
--	----

Олюнин Ю.А., Лиля А.М.

Хроническая боль в спине глазами ревматолога	94
--	----

Каратеев А.Е.

Анальгетики при ревматических заболеваниях — необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни	101
---	-----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М.

Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные	108
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Eliseev M.S., Kharlamova E.N., Zhelyabina O.V., Lila A.M.

Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Aseeva E.A., Lila A.M., Soloviev S.K., Nasonov E.L., Glukhova S.I

Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology	13
--	----

Markova G.A., Chetina E.V., Satybaldyev A.M.

Predicting the efficacy of tofacitinib therapy based on gene expression of proinflammatory cytokines and proteases in cultured blood cells of patients with rheumatoid arthritis	22
---	----

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

Pharmacoeconomic aspects of the targeted drugs use in psoriatic arthritis in context of the Russian healthcare system	28
---	----

*Koilubaeva G.M., Bolotbekova A.M., Egorova O.N., Turatbekova A.T.,
Tarasova G.M., Suyunbai kyzy G., Chukubaev M.A., Turdukulov Z.E., Usupbaeva D.A.*

Clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with Takayasu's arteritis	38
---	----

*Koltakova A.D., Lila A.M., Alekseeva O.G., Fedenko A.A.,
Gridneva Y.V., Olshanskaya A.S.*

The Debut of Inflammatory Musculoskeletal Pathology in Patients Receiving Anticancer Therapy with PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors	46
--	----

*Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu.,
Demin N.V., Nikitinskaya O.A.*

Physical activity and body composition in patients with rheumatoid arthritis	53
--	----

*Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Ilinykh E.V., Gluhova S.I.,
Demina A.B., Andrianova I.A., Kulikov I.A., Skripkina I.Iu.*

Back pain and assessment of ankylosing spondylitis activity during gestation: symptoms reflecting exacerbation of the disease and pregnancy	60
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

Pathological changes in organs in rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis of the heart and kidneys on the background of COVID-19	66
---	----

Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.

Viral mixed infection complicated by acute hepatitis and allergic toxic dermatitis (clinical case)	71
--	----

REVIEWS

Belov B.S., Egorova O.N., Tarasova G.M., Muravieva N.V.

Infections and systemic vasculitis	75
--	----

Rutskaya-Moroshan K.S., Abisheva S.T., Lila A.M.

Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases	82
--	----

Karateev A.E.

Hyaluronic acid in rheumatic disorders of the periarticular soft tissues: a brief descriptive review	88
--	----

Olyunin Yu.A., Lila A.M.

Chronic back pain from rheumatologist point of view	94
---	----

Karateev A.E.

Analgesics in rheumatic diseases – a necessary component of therapy aimed at improving the quality of life	101
---	-----

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

Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence	108
--	-----

Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы

Елисеев М.С.¹, Харламова Е.Н.¹, Желябина О.В.¹, Ли́ла 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

Микробиота кишечника имеет ключевое значение для метаболизма и иммунной регуляции, а дисбаланс в составе микроорганизмов может способствовать развитию различных заболеваний. Представлены современные данные о роли кишечной микробиоты в возникновении хронической гиперурикемии (ГУ) и подагры, что связано с влиянием микробиоты на синтез пурин-метаболизирующих ферментов и провоспалительных цитокинов. Показано, что микробиота кишечника играет важную роль в патофизиологии подагры и может служить новой мишенью терапии. В настоящее время микробный индекс подагры рассматривается в качестве потенциального метода ранней диагностики заболевания, возможно, уже на преклинической стадии. Микробиота кишечника может стать отправной точкой в изучении патогенеза ГУ и подагры. Это делает необходимым оценку патогенетической связи между отдельными специфическими микроорганизмами, микробиотой в целом и развитием нарушений обмена мочевой кислоты (МК), способствующих возникновению ГУ и трансформации ее в подагру. Предполагается, что данный подход позволит получить более полное представление об участии микробиоты кишечника в синтезе МК и ее внепочечной экскреции, а также о бактериях и бактериальных ферментах, которые могут использоваться в качестве пробиотического коадьюванта для лечения и профилактики подагры.

Ключевые слова: микробиота; подагра; гиперурикемия.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Ли́ла АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(5):7–12.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12

Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem

Eliseev M.S.¹, Kharlamova E.N.¹, Zhelyabina O.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

The gut microbiota plays a key role in metabolism and immune regulation, and imbalance in microbial composition can contribute to various diseases. We present up-to-date data on the role of the gut microbiota in the occurrence of chronic hyperuricemia (HU) and gout, which is associated with the influence of the microbiota on the synthesis of purine-metabolizing enzymes and pro-inflammatory cytokines. It has been shown that the gut microbiota plays an important role in the pathophysiology of gout and can serve as a new target for therapy. Currently, the microbial index of gout is considered as a potential method for early diagnosis of the disease, possibly already at the preclinical stage. The gut microbiota can be a starting point in the study of the pathogenesis of HU and gout. This makes it necessary to assess the pathogenetic relationship between individual specific microorganisms, the microbiota as a whole, and the development of uric acid (UA) metabolism disorders that contribute to the onset of HU and its transformation into gout. It is assumed that this approach will provide a more complete understanding of the gut microbiota participation in the synthesis of UA and its extrarenal excretion, as well as of bacteria and bacterial enzymes that can be used as a probiotic coadjuvant for the treatment and prevention of gout.

Keywords: microbiota; gout; hyperuricemia.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Kharlamova EN, Zhelyabina OV, Lila AM. Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):7–12.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12

Распространенность подагры растет во всем мире и достигает в развитых странах 1–6% [1]. Заболевание является следствием хронической гиперурикемии (ГУ), частота которой среди взрослого населения России составляет 16,7%, а у мужчин – 25,3% [1]. Основные факторы, ассоциирующиеся с подагрой и ГУ, – возраст, мужской пол, все компоненты метаболического синдрома, заболевания сердца и почек, прием диуретиков, алкоголь, питание с высоким содержанием пуринов [1, 2]. ГУ нередко встречается в молодом возрасте, в том числе у лиц без сопутствующих заболеваний. Так, при обследовании 2148 профессиональных спортсменов, средний возраст которых не превышал 25 лет, ГУ выявлена в 14,2% случаев, а среди лиц мужского пола – у каждого 5-го [3]. Активно изучаются генетические факторы, которые также могут способствовать развитию ГУ и подагры, однако их вклад не считается преобладающим [4]. Многие патогенетические механизмы, связанные как с эволюцией ГУ, так и с ее трансформацией в подагру до конца не выяснены, поиск потенциальных причин продолжается, в качестве одной из них рассматривается кишечная микробиота [5].

Фекальный микробиом – специфический биомаркер различных патологических состояний – признан диагностической и терапевтической мишенью при многих заболеваниях. Имеются данные о том, что дисбиоз кишечника связан с развитием метаболических, нервных, воспалительных и иммунных заболеваний, в том числе ревматических: ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориазического артрита [6–9].

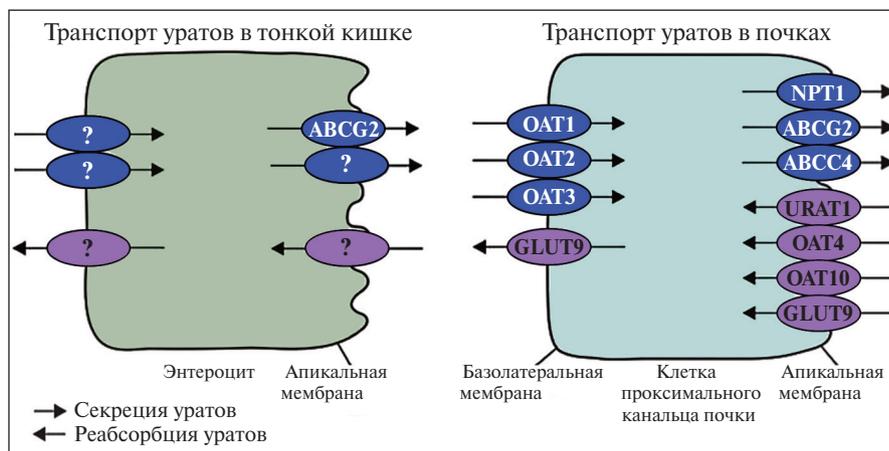
Недавние исследования показали, что в кишечнике у пациентов с подагрой резко уменьшено микробное разнообразие [10–12]. При этом предложенная модель диагностики подагры, основанная на характерных метагеномных отличиях кишечной микробиоты, продемонстрировала лучшую чувствительность, чем оценка уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови [11]. Комплексное метагеномное изучение микробной сигнатуры выявило большую схожесть микробиома кишечника при подагре и аутоиммунных болезнях (АС, РА), чем при метаболических заболеваниях (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [10], хотя сама подагра, как известно, ассоциируется с высокой частотой обменных нарушений. При этом механизмы, лежащие в основе связи между метаболизмом пуринов, клиническими проявлениями подагры и кишечным микробиомом, сложны и пока детально не изучены.

Механизмы выведения МК

Уровень уратов в крови поддерживается балансом между продукцией и выведением МК [13]. Почки участвуют в регуляции содержания уратов в плазме с помощью трансэпителиальных транспортных систем, которые способствуют как их реабсорбции, так и секреции [14]. Основными транспортерами, задействованными в реабсорбции МК в проксимальных канальцах почек, являются URAT1 и GLUT9, в экскреции – ABCG2 [15, 16].

Полвека назад было установлено, что около трети МК метаболизируется и выводится при участии кишечника [17]. Роль кишечной флоры была доказана с помощью определения степени разложения внутривенно вводимой меченой МК (14C-2-МК) у здоровых лиц до и после кишечного бактериостаза, вызванного однократным воздействием антибактериальных препаратов (фталлилсульфатазол, стрептомицин и неомидин) [17]. На фоне кишечного бактериостаза МК постоянно присутствовала в кале (т. е. она не расщеплялась и выводилась в неизменном виде), тогда как до бактериостаза этого не наблюдалось. В общей сложности в течение 5 дней с калом было выделено 26,6% расчетного объема введенной 14C-2-МК.

Недавно было установлено, что, помимо URAT1 и GLUT9, в экскреции МК участвуют и другие гены-переносчики, включая АТФ-связывающий транспортер подсемейства G (ABCG2) [14–16]. ABCG2 расположен на апикальной мембране клеток и, в отличие от URAT1 и GLUT9, способствует секреции уратов в просвет почечных канальцев. Поскольку ABCG2 опосредует экскрецию почечных уратов, сделано предположение, что дисфункция этой молекулы может ее уменьшить. Однако К. Ichida и соавт. [18] доказали обратное: при дисфункции ABCG2 происходило увеличение экскреции МК почками, что объяснялось экспрессией ABCG2 в кишечнике (см. рисунок) [19].



Трансмембранные переносчики уратов в клетках тонкой кишки и проксимальных канальцах почек
Transmembrane transporters of urates in the cells of the small intestine and proximal tubules of the kidneys

Ассоциация микробиоты с обменом МК

При секреции МК в кишечник она подвергается воздействию большой популяции бактерий, таких как *Escherichia coli* (*E. coli*) [20], *Clostridium* [21] *Lactobacillus*, *Proteus* [22, 23], которые используют МК в качестве метаболического субстрата. *E. coli* – бактерии рода *Proteus* – выделяют фермент ксантиндегидрогеназу, катализирующей окисление ксантина в гипоксантин и далее в МК [20, 22]. *Lactobacillus*, напротив, могут снижать всасывание пуринов в кишечнике, предотвращая увеличение сывороточного уровня МК [22]. Кроме того, они обладают способностью синтезировать ферменты, метаболизирующие МК (уриказу, аллантаиназу), и последовательно разлагать ее до 5-гидроксиизоурата, аллантаина, аллантаата, вплоть до метаболически безопасного конечного

продукта — мочевины [23]. Таким образом, микробиота кишечника играет разнонаправленную роль в обмене МК: с одной стороны, она стимулирует ее катаболизм и уменьшает всасывание пуринов и МК в кишечнике, а с другой — участвует в ее продукции.

Особенности кишечной микробиоты при подагре

Кишечному тракту принадлежит важная роль в уратном обмене, в том числе при подагре, благодаря характерным особенностям микробиоты у таких пациентов [11]. При сравнении больных подагрой и здоровых лиц, а также лиц с бессимптомной ГУ было обнаружено, что кишечная среда, обогащенная МК, формирует различия в составе микробиоты, связанные с ее избытком [24]. Можно предположить, что ГУ влияет на кишечную среду, вызывая изменения в качественном и количественном составе микробиоты, что, в свою очередь, может воздействовать на уратный обмен [25].

При подагре происходит общее истощение микробного разнообразия кишечника и одновременно обогащение условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [10–12]. По сравнению со здоровыми людьми наблюдается увеличение численности таких УПМ, как *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*. При этом избыток некоторых кишечных бактерий (*Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroidaceae* и *Bacteroidales*) у лиц с ГУ или подагрой положительно коррелирует с сывороточным уровнем МК [11]. Вместе с тем снижена популяция ряда бактерий: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Faecalibacterium prausnitzii* [11]. Было продемонстрировано, что микробиота кишечника при подагре имеет отчетливую микробную сигнатуру по сравнению со здоровыми лицами и эти отличия принципиально важны. Оказалось, что при подагре отмечается дефицит *Lactobacillus* [11] и переизбыток *E. coli* [20]. Таким образом, благодаря кишечной микробиоте у больных подагрой значительное количество пурина расщепляется до МК, которая не может далее распадаться до мочевины в силу дефицита соответствующих бактерий.

Y. Chu и соавт. [10] провели метагеномный анализ микробиома кишечника, исследовав 307 образцов фекалий у 86 здоровых мужчин и 102 пациентов с острой подагрой. При подагре микробиота была истощена, что проявлялось более низким разнообразием микробных генов по сравнению с таковым у здоровых лиц. Отмечалось увеличение численности *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* и снижение представленности *Proteobacteria*. Также была выявлена обратная связь между уровнем МК и распространенностью *Enterobacteriaceae* и *Klebsiella*. При подагре по сравнению с контролем обнаружено обеднение кишечной микрофлоры за счет нескольких видов бактерий (*Roseburia spp.*, *Coprococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*), продуцирующих бутират, обладающий противовоспалительным эффектом. Кроме того, у здоровых лиц микробиота была обогащена *Enterobacteriaceae*, в том числе *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Citrobacter*, которые снижают уровень МК, что предположительно способствует уменьшению ее накопления.

Роль метаболитов кишечной микробиоты при подагре и ГУ

Нарушение кишечной микробиоты вызывает изменчивость состава метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (ЖК), триметиламин и аминокислоты [26]. Комбинированный анализ микробиома и метаболома, вы-

полненный T. Shao и соавт. [12], показал, что при подагре наблюдается одновременное нарушение состава кишечной микробиоты и ее метаболитов. Было выявлено, что изменения состава метаболитов могут приводить к нарушению метаболизма пуринов, снижению экскреции МК и воспалительным реакциям, которые проявляются повышением уровней глюкозы, ацетата, сукцината, некоторых аминокислот и снижением концентрации α -кетоизокапроата, фенилаланина, валина и цитруллина. По мнению исследователей, это может быть одной из причин, связывающих подагру с иными обменными нарушениями [12]. Так, ацетат, сукцинат и глюкоза, участвуя в энергетическом метаболизме, могут обеспечивать энергией эпителиальные клетки кишечника, способствуя экскреции МК посредством ABCG2 [12, 27], а избыток глицина и дефицит аспартата — приводить к биосинтезу пуриновых нуклеозидов [28], вызывая нарушение метаболизма пуринов. Истощение синтеза фенилаланина у больных подагрой вызывает повышение уровня МК, так как эта аминокислота является ингибитором URAT1 [29]. При подагре обнаружена высокая экспрессия генов, отвечающих за метаболизм фруктозы, маннозы и биосинтез липида А, и, наоборот, низкая экспрессия генов, участвующих в деградации уратов и выработке короткоцепочечных ЖК [10]. Наличие *Enterobacteriaceae* положительно коррелировало с метаболизмом аминокислот, снижением уровня бензоата, подвижностью клеток (сборка жгутиков и хемотаксис) и отрицательно — с содержанием МК и СРБ сыворотки. Определена положительная связь между *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и метаболизмом углеводов, энергетическим обменом и биосинтезом липидов А [10].

Влияние микробиоты на развитие воспаления при подагре

Подагра — метаболическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, опосредованным наличием кристаллов уратов [30], мишенями которого являются не только суставы, но и почки [31] и сердечно-сосудистая система [32]. Вероятность выявления кристаллов уратов в желудочно-кишечном тракте весьма высока, вплоть до формирования тофусов [33]. Было продемонстрировано [10], что метагеном кишечника при подагре по таксономической структуре, включавшей анализ 40 видов бактерий, был наиболее схож с таковым при АС, а по микробным функциям — с таковым при РА и АС. Эти данные свидетельствуют о том, что дисбиоз при подагре, вероятно, более соответствует дисбиозу при аутоиммунных заболеваниях, чем при метаболических. Это позволяет предполагать, что кишечная микробиота может оказывать общее влияние на иммунные процессы.

Микробиота рассматривается в качестве фактора, способствующего восстановлению кишечного барьера и уменьшению воспаления, поскольку некоторые штаммы могут непосредственно влиять на оба процесса. В свою очередь, высокий уровень ГУ может изменить оптимальную физиологическую среду для кишечной микробиоты. Это приводит к подавлению роста некоторых микроорганизмов и нарушению состава микрофлоры, а также к повышению проницаемости кишечной стенки, что вызывает бактериальную транслокацию и метаболическую эндотоксемию. Дисбиоз облегчает миграцию в кровотока бактерий или бактериальных продуктов, в частности липополисахаридов (ЛПС), являющихся компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий [34], высокий сывороточный уровень которых провоцирует хроническое воспаление. Попадание ЛПС в кровоток влечет

за собой каскад провоспалительных реакций, особенно в белой жировой ткани. ЛПС, подобно кристаллам уратов, оказывают стимулирующее действие на мембранный толл-подобный рецептор 4 (TLR4), активация которого приводит к синтезу воспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β [35]. Весь этот процесс образует порочный круг: высокий уровень ЛПС в крови сопровождается повышенной активностью ксантиндегидрогеназы, опосредуя развитие ГУ [10]. Избыток видов *Bacteroides* и *Prevotella* при подагре может способствовать изменению биосинтеза липида А, компонента ЛПС, и в совокупности негативно влиять на иммунитет и толерантность к эндотоксинам [10].

Ацетат, активно генерируемый кишечными бактериями при потреблении животных жиров, связан с развитием МС [36] и необходим для сборки NLRP3-инфламмосомы и синтеза ИЛ1 β [37]. Промежуточный продукт цикла трикарбоновой кислоты – сукцинат – участвует в передаче сигналов врожденного иммунитета, стимулирует экспрессию индуцированного гипоксией фактора 1 α , приводя к гиперпродукции ИЛ1 β [38]. А высокая концентрация аланина при подагре [12] регулирует экспрессию ИЛ6, ИЛ8 и фактора некроза опухоли α [39].

Активация под действием кристаллов уратов NLRP3-инфламмосомы – ключевой механизм развития воспаления при подагре, связанный с синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ18) в макрофагах [40]. Однако для высвобождения активного ИЛ1 β необходим дополнительный стимул, который могут обеспечить насыщенные длинноцепочечные свободные ЖК, способствующие транскрипции про-ИЛ1 β . Напротив, короткоцепочечные ЖК оказывают противовоспалительное действие, ингибируя гистоновые деацетилазы [41]. Бутират относится к основным короткоцепочечным ЖК, продуцируемым кишечной микробиотой путем ферментации пищевых волокон. Он действует как мощный ингибитор деацетилазы гистонов, подавляя транскрипцию и высвобождение ИЛ1 β в макрофагах здоровых лиц [42]. При этом продуцирующие короткоцепочечные ЖК виды, такие как *Roseburia spp.*, *Coprococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, и гены, кодирующие ключевые ферменты в производстве ЖК, представлены в достаточном количестве у здоровых лиц, в то время как у больных подагрой наблюдается их дефицит [10, 43, 44]. Снижение выработки бутиратов при подагре объясняет уменьшение биосинтеза масляной кислоты [43], защитные свойства которой заключаются в обеспечении питания слизистой оболочки кишечника, содействии росту и восстановлению кишечных ворсинок, повышении кишечного иммунитета, поддержании роста полезных и ингибировании патогенных бактерий [45].

Интересно, что состав микробиоты может меняться непосредственно при остром приступе подагры [46]. У одних и тех же пациентов во время и после острого приступа артрита (в среднем через 65 дней) были проанализированы образцы кала и сыворотки крови для оценки различий в микробиоте кишечника и наличии короткоцепочечных ЖК. После разрешения приступа по сравнению с острым состоянием наблюдалось увеличение численности семейства бактерий, производящих короткоцепочечные ЖК (*Prevotella*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*), и уменьшение количества «провоспалительных» *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*, в том числе *Shigella*). Концентрация в крови ацетата, одной из ко-

роткоцепочечных ЖК, связанных с развитием метаболических нарушений и ожирения [36] и способствующих разрешению воспалительного ответа на кристаллы моноурата натрия путем индукции апоптоза нейтрофилов [47], существенно возросла после разрешения артрита [46].

Различия в составе микробиоты при бессимптомной ГУ и подагре

Предполагалось, что пациенты с бессимптомной ГУ и подагрой имеют сопоставимый состав микробиоты. Между тем в некоторых работах [24] показано, что при подагре кишечная микробиота была менее разнообразной, чем при бессимптомной ГУ. Микробиота у пациентов с бессимптомной ГУ характеризовалась более высоким содержанием *Firmicutes* по сравнению с *Bacteroidetes* и более низкой представленностью *Prevotella* по сравнению с *Bacteroides*, помимо этого, у них была значительно снижена доля *Bacteroidetes* и повышена продукция *Firmicutes*. Таким образом, если учитывать стадию течения подагры [48], то изменения микробиоты, ее деградация, вероятно, происходят параллельно прогрессированию заболевания [24]. Было предположено, что соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidaceae* может использоваться в качестве индекса здоровья кишечного микробиома при ГУ: нарушенный микробиом из-за доминирующего увеличения «патогенов» (штамм-доминантного типа) с неравновесием флоры может быть триггером острого приступа артрита, тогда как обилие «пробионтов» может защитить от трансформации в подагру.

В совокупности результаты перечисленных исследований свидетельствуют о том, что микробиота кишечника у пациентов с бессимптомной ГУ обладает противовоспалительными свойствами и участвует в метаболизме МК, оказывая благоприятный эффект, весьма широкого спектра. Например, некоторые пробиотические штаммы *Lactobacillus* могут не только снижать уровень МК в сыворотке крови, но и предотвращать изменения в почках и артериальную гипертензию, вызванные ГУ [49, 50]. *Lactobacillus paracasei*, подавляя активацию NLRP3, стимулируют макрофаги, которые взаимодействуют с иммунными клетками кишечника, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ10 [51]. Последний сдерживает активность каспазы 1 и синтез ИЛ1 β [51, 52]. Учитывая, что стимуляция воспаления путем усиления выработки NLRP3 – основной механизм развития острого приступа подагрического артрита [30, 53], молочнокислые бактерии могут снижать риск возникновения подагры благодаря ингибированию активации инфламмосом.

Заключение

Микробиота кишечника играет существенную роль в патофизиологии подагры и может служить новой мишенью терапии. Кроме того, микробный индекс подагры рассматривается в качестве потенциально полезного метода ранней диагностики заболевания, возможно, уже на преклинической стадии. Для понимания патогенетической связи между отдельными специфическими микроорганизмами, микробиотой в целом и развитием подагры необходимы дальнейшие исследования роли микробиоты кишечника в синтезе МК и ее внепочечной экскреции, а также бактерий и бактериальных ферментов, которые могут использоваться в качестве пробиотического коадьюванта для лечения и профилактики данного заболевания.

1. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-9.
1. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.).
2. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15-8.
2. Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):15-8. (In Russ.).
3. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология. 2018;12(3):82-8.
3. Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82-8. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
5. Mendez-Salazar EO, Martinez-Nava GA. Uric acid extrarenal excretion: the gut microbiome as an evident yet understated factor in gout development. *Rheumatol Int*. 2022 Mar; 42(3):403-12. doi: 10.1007/s00296-021-05007-x.
6. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1008-32. doi: 10.1177/2050640619867555. Epub 2019 Aug 1.
7. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):132-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215763. Epub 2019 Oct 29.
8. Zhang X, Zhang D, Jiaet H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):895-905. doi: 10.1038/nm.3914.
9. Scher JU, Ubeda C, Artachot A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan; 67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892.
10. Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021 Aug 9;7(1):66. doi: 10.1038/s41522-021-00235-2.
11. Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.
12. Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Front Microbiol*. 2017 Feb 21;8:268. doi: 10.3389/fmicb.2017.00268. eCollection 2017.
13. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Apr 4; 4:12. doi: 10.1186/1758-5996-4-12.
14. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Apr;20:125-33. doi: 10.1152/physiol.00039.2004.
15. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. 2002. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002 May 23;417(6887):447-52. doi: 10.1038/nature742.
16. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 23;106(25):10338-42. doi: 10.1073/pnas.0901249106. Epub 2009 Jun 8.
17. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum*. 1965 Oct;8(5):694-706. doi: 10.1002/art.1780080429.
18. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012 Apr 3;3:764. doi: 10.1038/ncomms1756.
19. Dalbeth N, Gosling A, Gaffo A, et al. Gout. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. Epub 2021 Mar 30.
20. Crane JK. 2013. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga toxigenic Escherichia coli. *Gut Microbes*. Sep-Oct 2013;4(5):388-91. doi: 10.4161/gmic.25584.
21. Karlsson JL, Barker HA. Tracer experiments on the mechanism of uric acid decomposition and acetic acid synthesis by Clostridium-acidi-urici. *J Biol Chem*. 1949 Apr;178(2):891-902.
22. Roxon JJ, Ryan AJ, Wright SE. Reduction of tartrate by a proteus species isolated from rats. *Food Cosmet Toxicol*. 1966 Aug;4(4):419-26. doi: 10.1016/s0015-6264(66)80583-7.
23. Hsieh CY, Lin HJ, Chen CH, et al. Chronic kidney disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1071. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70199-1.
24. Kim HW, Yoon EJ, Jeong SH, et al. Distinct Gut Microbiota in Patients with Asymptomatic Hyperuricemia: A Potential Protector against Gout Development. *Yonsei Med J*. 2022 Mar;63(3):241-51. doi: 10.3349/ymj.2022.63.3.241.
25. Wang J, Chen Y, Zhong H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(14):3979-89. doi: 10.1080/10408398.2021.1874287. Epub 2021 Jan 22.
26. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013 Aug 2;341(6145):569-73. doi: 10.1126/science.1241165. Epub 2013 Jul 4.
27. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One*. 2012;7(2):e30456. doi: 10.1371/journal.pone.0030456. Epub 2012 Feb 10.
28. Patel D, Menon D, Bernfeld E, et al. Aspartate rescues S-phase arrest caused by suppression of glutamine utilization in KRas-driven cancer cells. *J Biol Chem*. 2016 Apr 22; 291(17):9322-9. doi: 10.1074/jbc.M115.710145. Epub 2016 Feb 26.
29. Tan P, Hyndman D, Miner J. SAT0521 lesinurad, an inhibitor of the Uric acid transporter URAT1 and a potential therapy for gout, requires URAT1 phenylalanine 365 for high affinity inhibition. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(Suppl 2):780.
30. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77.
30. Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.).
31. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5.
31. Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
32. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr; 74(4):631-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206432.
33. Насонова ВА, Захарова ММ, Барскова ВГ и др. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных подагрой. Терапевтический архив. 2004;79(6):47-51.
33. Nasonova VA, Zakharova MM, Barskova VG, et al. Detection of sodium monourate crystals

- in biopsies of gastric mucosa in gout patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;79(6):47-51. (In Russ.).
34. Xu D, Lv Q, Wang X, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Oct 1;317(4):G484-G492. doi: 10.1152/ajpgi.00151.2019. Epub 2019 Aug 1.
35. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol*. 2014 Jul 10;5:316. doi: 10.3389/fimmu.2014.00316. eCollection 2014.
36. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β cell axis promoting metabolic syndrome. *Nature*. 2016 Jun 9;534(7606):213-7. doi: 10.1038/nature18309.
37. Vieira AT, Macia L, Galvaet I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1646-56. doi: 10.1002/art.39107.
38. Tannahill, GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013 Apr 11;496(7444):238-42. doi: 10.1038/nature11986.
39. Raspe C, Czeslick E, Weimann A, et al. Glutamine and alanine-induced differential expression of intracellular IL-6, IL-8, and TNF- α in LPS-stimulated monocytes in human whole blood. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):52-7. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.020.
40. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516.
41. Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of class I histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):870-80. doi: 10.1038/npp.2009.197. Epub 2009 Dec 9.
42. Cleophas MC, Crisan TO, Lemmers H, et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):593-600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206258. Epub 2015 Jan 14.
43. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8. doi: 10.1126/science.1110591. Epub 2005 Apr 14.
44. Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: a marker of health? *Future Microbiol*. 2017 Feb;12:157-70. doi: 10.2217/fmb-2016-0130.
45. Li G, Yao W, Jiang H. Short-chain fatty acids enhance adipocyte differentiation in the stromal vascular fraction of porcine adipose tissue. *J Nutr*. 2014 Dec;144(12):1887-95. doi: 10.3945/jn.114.198531. Epub 2014 Oct 15.
46. Park HK, Lee SJ. Treatment of gouty arthritis is associated with restoring the gut microbiota and promoting the production of short-chain fatty acids. *Arthritis Res Ther*. 2022 Feb 19;24(1):51. doi: 10.1186/s13075-022-02742-9.
47. Kebir DEL, Filep JG. Role of neutrophil apoptosis in the resolution of inflammation. *ScientificWorldJournal*. 2010 Sep 1;10:1731-48. doi: 10.1100/tsw.2010.169.
48. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 26;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y.
49. Kuo YW, Hsieh SH, Chen JF, et al. Lactobacillus reuteri TSR332 and Lactobacillus fermentum TSF331 stabilize serum uric acid levels and prevent hyperuricemia in rats. *PeerJ*. 2021 May 3;9:e11209. doi: 10.7717/peerj.11209. eCollection 2021.
50. Wang H, Mei L, Deng Y, et al. Lactobacillus brevis DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis. *Nutrition*. 2019 Jun;62:63-73. doi: 10.1016/j.nut.2018.11.018. Epub 2018 Nov 26.
51. Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, Morita Y. Lactic acid bacterium, Lactobacillus paracasei KW3110, suppresses inflammatory stress-induced caspase-1 activation by promoting interleukin-10 production in mouse and human immune cells. *PLoS One*. 2020 Aug 17;15:e0237754. doi: 10.1371/journal.pone.0237754. eCollection 2020.
52. Suzuki H, Yamazaki T, Ohshio K, et al. A specific strain of lactic acid bacteria, lactobacillus paracasei, inhibits inflammasome activation in vitro and prevents inflammation-related disorders. *J Immunol*. 2020 Aug 1;205(3):811-21. doi: 10.4049/jimmunol.1900657.
53. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3237-48. doi: 10.1002/art.27667

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2022/9.09.2022/12.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментального исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)», номер темы: FURS-2022-004/ 1021051403074-2396.

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 scientific topic "Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)" №FURS-2022-004 / 1021051403074-2396.

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

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

Харламова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

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

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

Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Асеева Е.А.¹, Лиля А.М.², Соловьев С.К.³, Насонов Е.Л.¹, Глухова С.И.¹

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва

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

³Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А

Цель исследования – выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) системной красной волчанки (СКВ) с использованием кластерного анализа.

Пациенты и методы. В исследование включено 400 пациентов с достоверной СКВ согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. Больным проводилось лабораторное и иммунологическое обследование по принятым стандартам оказания медицинской помощи пациентам с СКВ, терапия назначалась в соответствии с активностью заболевания.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов преобладали лица женского пола (соотношение мужчин и женщин – 1:10), молодого возраста (34,2±11,5 года), со средней длительностью болезни 6 [3; 12] лет. У 98 (25%) пациентов с СКВ заболевание дебютировало в возрасте до 18 лет. Волчаночный нефрит (ВН) был выявлен у 192 (48%) больных, СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) – у 48 (12%), СКВ с синдромом Шёгрена – у 44 (11%). Для кластерного анализа были отобраны 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров и построена дендрограмма с вычислением евклидова расстояния по методу Варда. В результате были выделены пять кластеров СКВ: с развитием ВН; с преимущественно внепочечными проявлениями; в сочетании с АФС; с синдромом Шёгрена; с дебютом в детском возрасте (до 18 лет), различающихся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, а также проводимой терапии.

Заключение. Данные кластерного анализа позволили сгруппировать выбранные признаки в пять клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ. Выявление фенотипов СКВ как совокупности характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют определить различия между больными на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза, будет способствовать персонализированному подходу к выбору терапии, улучшению ее отдаленных результатов, а также качества жизни и прогноза у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; фенотипы системной красной волчанки; многофакторный анализ; кластерный анализ.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Лиля АМ, Соловьев СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Современная ревматология. 2022;16(5):13–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21

Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Aseeva E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Soloviev S.K.³, Nasonov E.L.¹, Glukhova S.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³JSC Group of companies MEDSI, Moscow

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

³3A, Gruzinskiy Lane, Moscow 123056, Russia

Objective: to identify clinical and immunological variants (phenotypes) of systemic lupus erythematosus (SLE) using cluster analysis.

Patients and methods. The study included 400 patients with diagnosis of SLE according to the 2012 SLICC classification criteria. Patients underwent laboratory and immunological workup according to accepted standards of medical care for patients with SLE, and therapy was prescribed in accordance with disease activity.

Results and discussion. Among patients, most were females (ratio of men and women – 1:10), and people of young age (34.2±11.5 years), with an average duration of illness of 6 [3; 12] years. In 98 (25%) patients with SLE, the disease debuted before the age of 18 years. Lupus

nephritis (LN) was detected in 192 (48%) patients, SLE with antiphospholipid syndrome (APS) – in 48 (12%), SLE with Sjogren's syndrome – in 44 (11%). For cluster analysis 30 clinical, 4 laboratory, 12 immunological and 10 therapeutic parameters were selected and a dendrogram was constructed with the calculation of the Euclidean distance using the Ward method. As a result, five clusters of SLE were identified: with the development of LN; with predominantly extrarenal manifestations; SLE combined with APS; SLE combined with Sjogren's syndrome; SLE with a debut in childhood (up to 18 years of age). Clusters differed in clinical, laboratory and immunological parameters, as well as in therapy.

Conclusion. Cluster analysis data made it possible to group the selected signs into five clinical and immunological variants (phenotypes) of SLE. Identification of SLE phenotypes as a set of characteristics that, individually or in combination, make it possible to determine differences between patients based on clinical, laboratory and immunological parameters, variants of the onset and course of the disease, response to therapy and prognosis, will contribute to a personalized approach in choosing the therapy, improving its long-term results, as well as quality of life and prognosis in patients with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; phenotypes of systemic lupus erythematosus; multivariate analysis; cluster analysis.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):13–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21

Системная красная волчанка (СКВ) – гетерогенное хроническое системное аутоиммунное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, вариантами течения, тяжести и непредсказуемым исходом. Несмотря на значительные достижения в изучении СКВ за последние 50 лет, такие проблемы, как раннее выявление заболевания, принципы мониторинга и терапии, до конца не решены [1–6]. Современная парадигма диагностики и лечения СКВ неразрывно связана с исследованием именно клинико-иммунологической гетерогенности больных. Понимание особенностей клинической картины СКВ у конкретного пациента имеет стратегическое значение для разработки персонализированного подхода к терапии и мониторингу, а также к прогнозированию течения и исхода болезни [4, 6–9]. Поэтому становится актуальным фенотипирование СКВ по примеру того, как это было сделано при хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ). Так, в 2010 г. М. Нап и соавт. [10] предложили провести фенотипирование ХОБЛ для выделения групп пациентов с уникальными прогностическими или терапевтическими характеристиками. Авторы представили собственный вариант традиционного определения фенотипа: «один признак или комбинация признаков заболевания (симптомы, обострения, реакция на терапию, скорость прогрессирования или смерть)», которые описывают различия между больными с ХОБЛ и связаны с клинически значимыми исходами. Другими словами, предполагалось, что фенотипы ХОБЛ должны иметь реальную прогностическую ценность, т. е. пациенты, отнесенные к определенному фенотипу и демонстрирующие сходные клинические признаки, должны иметь одинаковый профиль терапевтических мероприятий и прогнозируемый ответ на лечение. Практически с этого времени понятие «фенотип» вошло в клиническую практику пульмонологов, занимающихся лечением бронхиальной астмы и ХОБЛ [11, 12]. Различные фенотипы заболевания широко обсуждаются при системной склеродермии [13], болезни Бехчета [14], ревматоидном [15] и псориазическом [16] артрите и других ревматических заболеваниях.

В настоящее время исследователи приходят к пониманию необходимости выделения различных фенотипов СКВ, учитывая ее значимую клиническую гетерогенность. При этом спорными остаются вопросы терминологии, так как для обозначения вариантов СКВ используются разные обозначения: «субтип», «эндотип», «фенотип» или «клинико-иммунологический вариант заболевания».

Так, А. Fanouriakis и соавт. [9] предложили деление СКВ на несколько эндотипов в зависимости от прогноза и подходов к лечению: дебют в детском возрасте, орган-доминирующая СКВ (с поражением кожи, суставов, почек, неврологическими, гематологическими нарушениями), СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) и СКВ с синдромом Шёгрена. Это кажется вполне обоснованным, учитывая широту обсуждения в литературе проблем волчаночного нефрита (ВН), СКВ в сочетании с АФС или синдромом Шёгрена и с дебютом до 18 лет.

По нашему мнению, оптимальным является использование термина «фенотип», поскольку он неоднократно обсуждался в русскоязычной литературе при других заболеваниях [11, 12]. Поэтому на этапе планирования работы было сформулировано понятие «клинико-иммунологический вариант» (фенотип) СКВ – совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, а также ответа на ту или иную терапию и прогноза.

До настоящего времени в Российской Федерации исследований, посвященных группировке признаков СКВ в определенные фенотипы заболевания, не проводилось.

Цель настоящей работы – выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ с использованием кластерного анализа.

Пациенты и методы. С 2013 по 2020 г. в исследование было включено 400 пациентов с достоверной СКВ согласно классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г., находившихся на стационарном обследовании и лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В. А. Насоновой). Условием для установления диагноза СКВ являлось наличие как минимум 4 критериев, с обязательным присутствием 1 клинического и 1 иммунологического критерия, что исключало возможность диагностических ошибок. Пациенты были преимущественно женского пола (соотношение мужчин и женщин – 1:10), молодого возраста ($34,2 \pm 11,5$ года), со средней длительностью болезни 6 [3; 12] лет (табл. 1). У 98 (25%) больных дебют СКВ приходился на возраст до 18 лет.

Всем пациентам выполнялось стандартное обследование с оценкой активности заболевания по SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index) и индекса по-

вреждения (ИП) SLICC, иммунологических показателей, включая определение антинуклеарного фактора (АНФ) с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием Her2-клеток человека, антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), Sm-антигену, SS-A/Ro и SS-B/La, кардиолипинам (аКЛ) и β_2 -гликопротеину 1 ($\alpha\beta_2$ ГП₁), волчаночного антикоагулянта (ВА), уровня ревматоидного фактора (РФ) IgM, С3- и С4-компонентов комплемента. Проводилась диагностика гемолитической анемии с постановкой теста Кумбса, учитывались изменения в общем анализе крови и мочи.

Статистический анализ осуществлялся с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении вычисляли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]).

С целью классификации признаков и выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ был выполнен кластерный анализ и построена дендрограмма (древовидная диаграмма).

В качестве консультанта по статистической обработке данных исследования привлекался старший научный сотрудник учебно-методического отдела с центром информационных технологий НИИР им. В.А. Насоновой к.ф.-м.н. С.И. Глухова.

Дизайн исследования и используемые методы обследования были одобрены локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06 2012 г.).

Результаты. Из 400 пациентов с СКВ у 192 (48%) был установлен диагноз ВН на основании критериев ACR (American College of Rheumatology) 2004 г. [17]. У 82 (43%) больных данный диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек. У остальных 208 (52%) пациентов заболевание протекало без поражения почек, чаще всего с рецидивирующим кожно-суставным синдромом, гематологическими и иммунологическими нарушениями. Характеристика клинических проявлений, а также лабораторных и иммунологических изменений у больных СКВ представлена в табл. 2.

У 48 (12%) пациентов был диагностирован АФС согласно международным (Сиднейским) диагностическим критериям [18]. На рис. 1 представлены большие и малые признаки АФС, которые выявлялись у этой группы больных.

У 44 (11%) пациентов с СКВ имелся синдром Шёгрена, который был диагностирован на основании отечественных критериев (НИИР, 2001 г.) [1]. Показаниями для обследования с целью исключения синдрома Шёгрена были: жалобы на сухость во рту и/или в глазах, гиполакримию, и/или рецидивирующий паротит в анамнезе, и/или наличие позитивного

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с СКВ (n=400)
Table 1. General characteristics of patients with SLE (n=400)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	37 (9)
Женский пол, n (%)	363 (91)
Мужчины:женщины	1:10
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	34,2 \pm 11,5
Возраст начала заболевания, годы, $M \pm \sigma$	25,8 \pm 11,0
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 12]
Длительность болезни до установления диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [4; 36]
SLEDAI-2K, баллы, $M \pm \sigma$	9,4 \pm 8,1
ИП SLICC, баллы, $M \pm \sigma$	1,6 \pm 1,2
ИП SLICC ≥ 1 , n (%)	223 (56)
Число больных с АФС, n (%)	48 (12)
Число больных с синдромом Шёгрена, n (%)	44 (11)
Дебют до 18 лет, n (%)	100 (25)

АНФ, выявление РФ, и/или SS-A/Ro-, и/или SS-B/La-антител. Все больные с подозрением на синдром Шёгрена прошли обязательное офтальмологическое и стоматологическое обследование, в результате которого хронический паренхиматозный сиалоаденит был обнаружен у 40 (90%) пациентов, сухой кератоконъюнктивит — у 24 (55%), сочетание поражения слюнных желез и глаз — у 20 (45%), изолированное поражение слюнных желез — у 20 (45%), изолированное поражение глаз — у 4 (10%).

Терапия СКВ проводилась с учетом активности заболевания и включала назначение глюкокортикоидов (ГК) всем пациентам, а также (с разной частотой) циклофосфана (ЦФ), азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), метотрексата (МТ) и гидроксихлорохина (ГКХ) (табл. 3). По показаниям применяли ритуксимаб (РТМ) и белимуаб (БЛМ) — в 34 и 6% случаев соответственно. Антикоагулянты получали 15% больных в связи с развитием тромбозов или диагностированным АФС.

Выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) осуществлялось методом построения гипотез, в основе которых лежали известные факторы: клинические проявления СКВ, лабораторные и иммунологические показатели, а также используемые схемы лечения. Высказывалось наиболее вероятное «известное» предположение о том, что имеются различия между больными СКВ с ВН и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, между пациентами с СКВ с АФС и без такового, с синдромом Шёгрена и без него, с дебютом до 18 лет и с началом СКВ в более старшем возрасте. В соответствии с этим предположением было выделено **5 клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ:**

1. СКВ в сочетании с АФС.
2. СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет).
3. СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена.

Таблица 2. Частота клинических и лабораторных признаков СКВ (n=400)
Table 2. Frequency of clinical and laboratory signs of SLE (n=400)

Клинические признаки СКВ	Число больных, n (%)	Лабораторные признаки СКВ	Число больных, n (%)
Фотосенсибилизация	71 (18)	Анемия	195 (49)
Эритема лица («бабочка»)	136 (34)	Лейкопения	175 (44)
Множественные эритематозные высыпания	85 (21)	Тромбоцитопения	114 (29)
Подострая кожная волчанка	12 (3)	ВА	14 (4)
Токсический эпидермальный некролиз	2 (0,5)	Ложноположительная реакция Вассермана	20 (5)
Капиллярит	107 (27)	Антитела к SS-A/Ro	54 (14)
Дискоидные высыпания	19 (5)	Антитела к SS-B/La	26 (7)
Поражение слизистых оболочек	132 (33)	РФ	19 (4)
Алопеция	50 (13)	аКЛ	73 (18)
Синдром Рейно	66 (17)	аβ ₂ ГП ₁	62 (16)
Васкулит	73 (18)	Положительный тест Кумбса	46 (12)
Полиартрит	352 (88)	Антитела к дсДНК	306 (77)
Миозит	23 (6)	Гипокомплементемия	252 (63)
Плеврит	126 (32)		
Перикардит	133 (33)		
Пневмонит	23 (6)		
Эндокардит	25 (7)		
Миокардит	23 (6)		
Гепатит	6 (2)		
Гидроторакс	10 (3)		
Асцит	10 (3)		
Поражение нервной системы	109 (27)		
Нефрит	192 (48)		
Тромбозы	60 (15)		

Примечание. ВА – волчаночный антикоагулянт.

4. СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями.

5. СКВ с развитием ВН.

С целью классификации признаков и определения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания был выполнен кластерный анализ данных 400 больных СКВ, включавших 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров (рис. 2), и построена дендрограмма с вычислением евклидова расстояния по методу Варда (рис. 3).

Последовательность объединения кластеров на дендрограмме, ее визуальный анализ свидетельствуют о том, что выделение 5 кластеров является оптимальным (см. рис. 3).

Первый кластер включает пациентов с СКВ в сочетании с АФС. В него вошли ведущие (объединяющие) клинико-иммунологические признаки АФС: наследственные тром-

бофилии и тромбоз, наличие аКЛ и аβ₂ГП₁, а также основная группа препаратов, используемых для его лечения (антикоагулянты).

Второй кластер объединяет пациентов с дебютом СКВ до 18 лет, у которых в клинической картине преобладали поражение нервной системы, генерализованные эритематозные высыпания, васкулит, капиллярит, алопеция и тромбоцитопения.

Третий кластер сформирован из пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена и такими клиническими проявлениями, как сухой кератоконъюнктивит и хронический паренхиматозный сиалоаденит, а также специфическими иммунологическими маркерами (РФ, антитела к SS-A/Ro и SS-B/La, Sm-антигену).

Четвертый кластер состоит из больных с преимущественно внепочечными проявлениями СКВ с клиническими

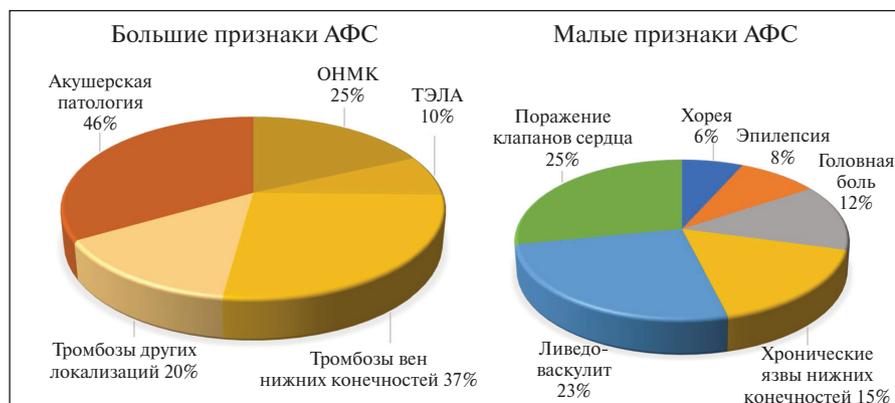


Рис. 1. Частота больших и малых признаков АФС и наследственных тромбофилий у пациентов с СКВ в сочетании с АФС (n=48). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Fig. 1. The frequency of major and minor signs of APS and hereditary thrombophilia in patients with SLE in combination with APS (n=48). ОНМК – acute cerebrovascular accident; ТЭЛА – pulmonary embolism

Таблица 3. Терапия СКВ, применяемая в реальной клинической практике (n=400)
Table 3. SLE therapy used in real clinical practice (n=400)

Терапия	Показатель
Длительность терапии ГК, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [18; 106]
Средняя доза пероральных ГК, мг, М±σ	17,8±12,0
Доза ГК внутрь при верификации диагноза, мг, М±σ	40,51±19,3
Суммарная доза в/в ГК, мг, М±σ	6921,44±2250,0
Кумулятивная доза ЦФ за период болезни, мг, М±σ	7720,53±5856,3
ЦФ, n (%)	92 (23)
АЗА, n (%)	52 (13)
ММФ, n (%)	72 (18)
МТ, n (%)	56 (14)
ГКХ, n (%)	268 (67)
РТМ, n (%)	136 (34)
БЛМ, n (%)	24 (6)
Антикоагулянты	78 (19)

Примечание. В/в – внутривенное введение.

признаками поражения сердца (эндокардит, миокардит), легких (пневмонит), кожи (дискоидная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, токсический эпидермальный некролиз и фотодерматит), серозитом (асцит, гидроторакс), а также иммунологическими нарушениями (положительный тест Кумбса, ложноположительная реакция Вассермана и наличие ВА).

Пятый кластер включает пациентов с ВН в сочетании со следующими клиническими признаками: анемия, лейкопения, перикардит, плеврит, поражение слизистых оболочек, эритема лица, полиартрит и иммунологическими признаками: антитела к дсДНК и АНФ.

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало возможность выделения клинико-иммунологических

вариантов (фенотипов) СКВ, которые отличаются по основным клиническим, лабораторным, иммунологическим признакам и проводимой терапии. Впервые в отечественной литературе с целью максимальной объективизации полученных данных у пациентов с СКВ был использован кластерный анализ, выполненный в соответствии с принципами доказательной медицины. По данным зарубежных авторов, кластерный анализ как визуальный математический инструмент применяется для изучения параметров пациентов с СКВ для выделения субтипов болезни или поиска предикторов вариантов ее течения и исхода. Следует отметить, что первые попытки кластерного анализа признаков СКВ были предприняты еще в 80-х гг. прошлого века. Так, В. Vokemeyer и К. Thiele [19, 20] наблюдали 109 пациентов с СКВ, которые с помощью кластерного анализа были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные с высокой активностью СКВ, артериальной гипертензией, тяжелой анемией, язвенным стоматитом, протеинурией и высоким уровнем креатинина. Ко 2-й группе были отнесены пациенты с более мягким течением СКВ, без летальных исходов, без поражения почек, в основном с развитием синдрома Рейно. Это было одно из первых исследований, направленных на выявление разных фенотипов СКВ: с развитием ВН и с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, существование которых было доказано последующими исследованиями [21, 22].

Результаты настоящего кластерного анализа 400 больных СКВ находят подтверждение в нескольких последних работах. Так, В. Artim-Esen и соавт. [23] представили кластерный анализ данных 852 пациентов с СКВ, в основу которого были положены различия в уровне

7 видов антител: дсДНК, Sm-антигена, RNP, SS-A/Ro, SS-B/La, АКЛ IgG и IgM, ВА. В итоге авторы выделили 5 кластеров. Кластер Sm/RNP ассоциировался с развитием легочной гипертензии и синдрома Рейно. Кластер антител к дсДНК сочетался с ВН. АКЛ/ВА-кластер включал поражение нервной системы, АФС, наличие анемии, тромбоцитопении и характеризовался высоким ИП SLICC. В нашем исследовании были получены сходные данные. Так, в кластер СКВ в сочетании с АФС вошли ведущие клинико-иммунологические признаки АФС: наследственные тромбофилии и тромбоз, наличие аКЛ и аβ₂ГП₁, а также основная группа препаратов, используемых для его лечения (антикоагулянты). На основании многофакторного анализа к этим признакам добавились ВА и ложноположительная реакция Вассермана. Как и в

Клинические проявления СКВ

1. Эритема лица
2. Фотодерматит
3. Генерализованные эритематозные высыпания
4. Подострая кожная красная волчанка
5. Токсический эпидермальный некролиз
6. Капиллярит
7. Дискоидная красная волчанка
8. Поражение слизистых оболочек
9. Алопеция
10. Васкулит
11. Полиартрит
12. Миозит
13. Плеврит
14. Пневмонит
15. Перикардит
16. Эндокардит
17. Миокардит
18. Гидроторакс
19. Асцит
20. Поражение нервной системы
21. Сухой кератоконъюнктивит
22. Паренхиматозный сиалоаденит
23. Тромбоз
24. Наследственные тромбофилии
25. СКВ с нефритом
26. СКВ с внепочечными проявлениями
27. СКВ с АФС
28. СКВ с синдромом Шёгрена
29. Дебют до 18 лет
30. Пол

Лабораторные и иммунологические маркеры СКВ

1. АНФ
2. Антитела к дсДНК
3. Антитела к Sm-антигену
4. ВА
5. Антитела к SS-A/Ro
6. Антитела к SS-B/La
7. РФ
8. АЦЦП
9. Ложноположительная реакция Вассермана
10. АКЛ
11. Аβ₂ГП₁
12. Положительный тест Кумбса
13. Анемия
14. Лимфопения
15. Лейкопения
16. Тромбоцитопения

Препараты, применяемые для лечения СКВ

1. Доза ГК внутрь
2. Доза ГК в дебюте болезни
3. Пульс-терапия
4. ЦФ
5. ММФ
6. АЗА
7. МТ
8. ГКХ
9. РТМ
10. Антикоагулянты

анализ данных 1082 пациентов с СКВ и сформировано 3 кластера (фенотипа) болезни. В первый кластер были включены больные с относительно доброкачественным течением СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и суставов, во второй – с поражением главным образом почек, легких, тромбоцитопенией и неблагоприятным прогнозом, в третий – с гетерогенными клиническими проявлениями.

Кластерный анализ 45 пациентов с болезнью Шёгрена и 25 больных СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена выявил два фенотипа, характеризующихся различными субпопуляциями CD4+ и CD8+ клеток [27]. У пациентов с СКВ в сочетании с синдромом Шёгрена часто обнаруживались РФ, SS-A/Ro, SS-B/La. В нашей работе также был выделен отдельный кластер СКВ с синдромом Шёгрена, в котором признаки СКВ сочетались с сухим кератоконъюнктивитом, хроническим паренхиматозным сиалоаденитом, а также со специфическими иммунологическими маркерами (РФ, антитела к SS-A/Ro и SS-B/La, Sm-антигену). В ранее опубликованных исследованиях мы не обнаружили описания отдельного кластера пациентов с СКВ с дебютом до 18 лет. Однако имеется достаточно большое количество исследований, посвященных особенностям течения СКВ в возрасте до 18 лет. Так, С. Wu и соавт. [28] представили данные проспективного наблюдения 225 больных ювенильной СКВ (юСКВ) и 1759 больных СКВ с

Рис. 2. Параметры пациентов с СКВ, использованные для проведения кластерного анализа (n=400). АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
Fig. 2. Parameters of patients with SLE used for cluster analysis (n=400). ACCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide

предыдущей работе, кластер наших больных с СКВ с ВН включал высокий уровень антител к дсДНК.

По данным кластерного анализа критериевальных признаков ACR у 724 больных СКВ когорты Западной Пенсильвании [24] было выделено три кластера. Первый кластер соответствовал СКВ с ВН и гематологическими нарушениями. Среди больных преобладали лица мужского пола и афроамериканцы. Во второй и третий кластеры вошли пациенты с СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями (эритема лица, фотодерматит и язвенный стоматит). Наши результаты, в которых четко обозначился кластер СКВ с поражением почек и кластер с преимущественно внепочечными проявлениями заболевания, подтверждают данные, полученные P. Coit и соавт. [24].

Аналогичные результаты продемонстрировали J. Font и соавт. [25] при кластерном анализе клинических и иммунологических признаков СКВ у 600 пациентов. В этом исследовании специфическое поражение кожи при СКВ было связано с позитивными антителами к Sm-антигену; поражение почек – с гемолитической анемией и антителами к дсДНК; поражение ЦНС – с тромбоцитопенией и АКЛ; тромбозы – с АКЛ и ВА. В работе С. То и соавт. [26] проведен кластерный

дебютом в возрасте от 16 до 50 лет. СКВ, возникающая в детском возрасте, характеризовалась острым началом – лихорадкой, поражением кожи, слизистых оболочек и почек, в то время как при дебюте СКВ после 18 лет преобладали миалгии и поражение суставов. Не было выявлено различий между группами по частоте гематологических нарушений, спектру аутоантител и уровню гипокомплементемии. Анализ данных с помощью метода Cox regression позволил установить, что дебют СКВ в детском возрасте является независимым фактором риска развития необратимых повреждений органов. В других исследованиях было показано, что СКВ с началом до 18 лет протекает более агрессивно, чем у взрослых: помимо высокой частоты ВН (от 20 до 80%), уже в первый год болезни отмечается высокий риск развития нейropsychических расстройств (до 95%) и анемии [29, 30]. По данным М.И. Каледы и И.П. Никишиной [30], поражения почек и ЦНС при юСКВ являются основными факторами, влияющими на прогноз и летальность.

A. Hersh и соавт. [31] с помощью многофакторного анализа установили, что юСКВ – независимый фактор риска и предиктор летального исхода. В исследовании М. Holland и соавт. [32] было отмечено, что уже в первые

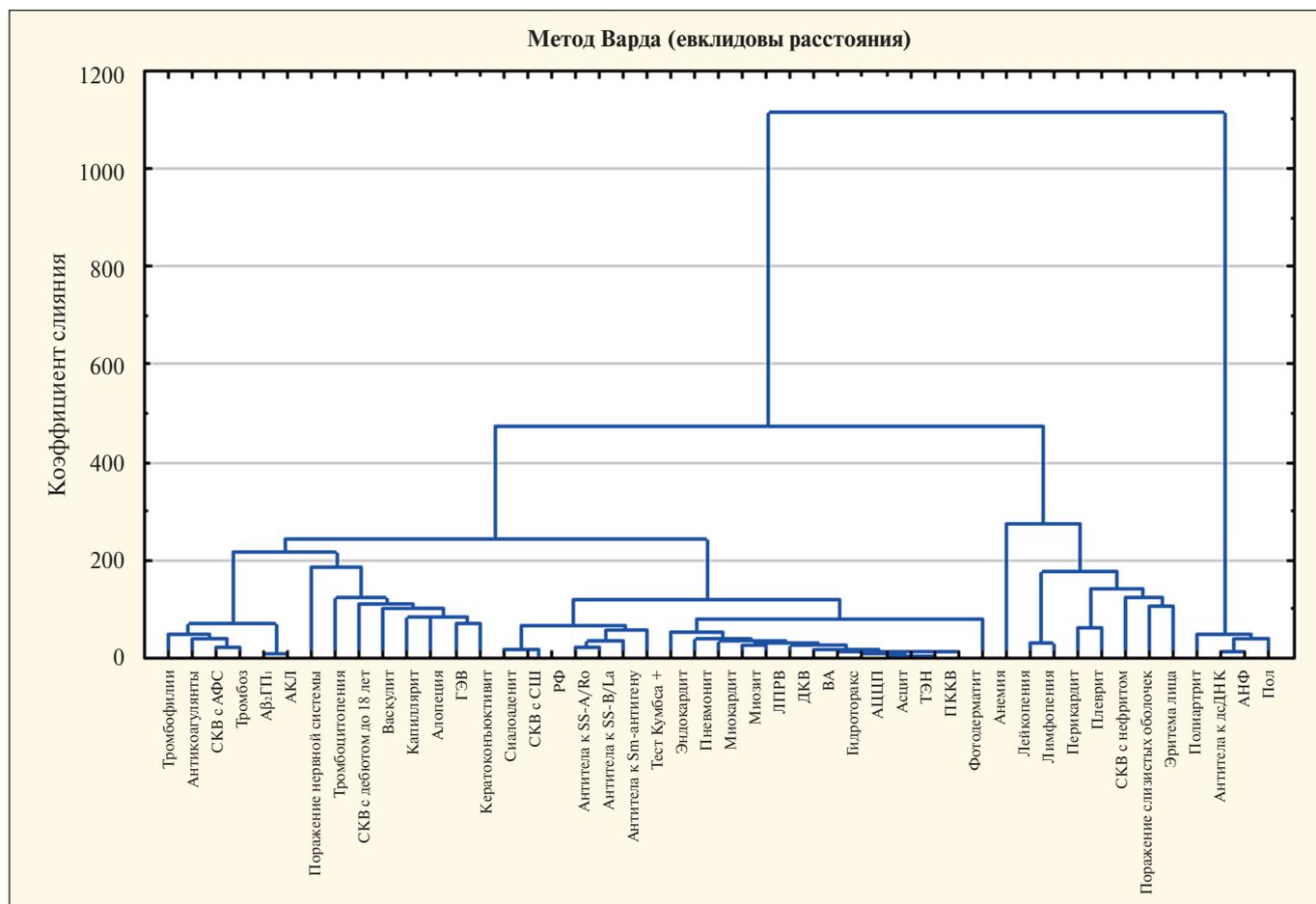


Рис 3. Дендрограмма с построением евклидова расстояния по методу Варда. ГЭВ – генерализованные эритематозные высыпания; СШ – синдром Шёгерена; ЛПРВ – ложноположительная реакция Вассермана; ДКВ – дискоидная красная волчанка; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ПККВ – подострая кожная красная волчанка

Fig. 3. Dendrogram with the construction of the Euclidean distance using the Ward method. GEV – generalized erythematous rashes; SS – Sjogren's syndrome; LPRV – false positive Wasserman reaction; DLE – discoid lupus erythematosus; TEN – toxic epidermal necrolysis; SCLC – subacute cutaneous lupus erythematosus

2–4 года болезни у 44,2% пациентов имелись повреждения более одного органа. В быстром развитии и накоплении числа таких повреждений у больных юСКВ немаловажную роль играет проводимая терапия, в структуре которой доминируют ГК [33].

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало возможность выделения клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ, которые отличаются по ос-

новным клиническим и лабораторным, в том числе иммунологическим, признакам и характеру терапии. Выявление фенотипов СКВ показывает необходимость дальнейшего изучения клинических особенностей заболевания. Отнесение конкретного пациента к определенному фенотипу СКВ позволит обеспечить персонализированный подход к выбору терапии, улучшить ее отдаленные результаты, а также качество жизни и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 s.]

2. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-21. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):218-21. (In Russ.)].

3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):5-14. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)].

4. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X.

5. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for syste-

- mic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5. Epub 2019 Jun 6.
6. Jorge A, Lu N, Zhang Y, Rai S, et al. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(2):337-44. doi: 10.1093/rheumatology/keu412.
7. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Recommendations of the international working group and comments of Russian experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(1):9-16. (In Russ.)].
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
9. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13.
10. Han M, Agusti A, Calverley P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):598-604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC. Epub 2010 Jun 3.
11. Ненасева НМ. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. Практическая пульмонология. 2014;(2):2-11. [Nenasheva NM. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(2):2-11. (In Russ.)].
12. Трушенко НВ, Сопова МИ, Сопова ВИ. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких — путь к персонализированной терапии. Практическая пульмонология. 2019;(3):32-9. [Trushenko NV, Sopova MI, Sopova VI. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease — the way to personalized therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;(3):32-9. (In Russ.)].
13. Lazzaroni M, Marasco E, Campochiaro C, et al; EUSTAR co-authors. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/ScI antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5028-41. doi: 10.1093/rheumatology/keab152.
14. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, et al. Treating the Different Phenotypes of Behcet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Dec 6; 10:2830. doi: 10.3389/fimmu.2019.02830.
15. Jung S, Park K, Kim K, et al. Clinical phenotype with high risk for initiation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: a data-driven cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Nov-Dec;39(6):1282-90. Epub 2021 Feb 9.
16. FitzGerald O, Haroon M, Giles J, et al. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 7;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
17. Dooley M, Aranow C, Ginzler E. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857-60. doi: 10.1191/0961203304lu2023oa.
18. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
19. Bokemeyer B, Thiele K. Cluster analysis of the classification of disseminated lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 1984 Sep-Oct; 43(5):462-74.
20. Bokemeyer B, Thiele K. Cluster analysis of 109 patients with systemic lupus erythematosus. *Klin Wochenschr*. 1985 Jan 15;63(2):79-83. doi: 10.1007/BF01733072.
21. Stenszky V, Kozma L, Szegedi G, et al. Heterogeneity of systemic lupus erythematosus elucidated by cluster analysis. The influence of HLA. *J Immunogenet*. 1986 Aug; 13(4):327-40. doi: 10.1111/j.1744-313x.1986.tb01117.x.
22. Sedzimirska M, Jacak A, Laba C, et al. Variants of SLE — a statistical approach for discrimination of a group of SLE cases into different subgroups sharing symptomatology. A pilot study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1991;39(4):397-404.
23. Artim-Esen B, Cene E, Sahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. 2014 Jul; 41(7):1304-10. doi: 10.3899/jrheum.130984. Epub 2014 May 15.
24. Coit P, Ruffalo L, Sawalha A. Clinical subgroup clustering analysis in a systemic lupus erythematosus cohort from Western Pennsylvania. *Eur J Rheumatol*. 2022 Jan;9(1):3-7. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.21225.
25. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):217-30. doi: 10.1053/s0049-0172(03)00133-1.
26. To C, Mok C, Tang S, et al. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus*. 2009 Dec;18(14):1267-75. doi: 10.1177/0961203309345767. Epub 2009 Oct 27.
27. Martin-Gutierrez L, Peng J, Thompson N, et al. Stratification of Patients With Sjögren's Syndrome and Patients With Systemic Lupus Erythematosus According to Two Shared Immune Cell Signatures, With Potential Therapeutic Implications. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Sep;73(9):1626-37. doi: 10.1002/art.41708. Epub 2021 Aug 6.
28. Wu C, Li C, Wu Q, et al; CSTAR co-authors. Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Registry IX: Clinical Features and Survival of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus in China. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Jun 5;130(11):1276-82. doi: 10.4103/0366-6999.206346.
29. Hiraki L, Feldman C, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 ;64(8):2669-76. doi: 10.1002/art.34472.
30. Каледа МИ, Никишина ИП. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):437-42. [Kaleda MI, Nikishina IP. Neuropsychic disorders in systemic lupus erythematosus with juvenile onset. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):437-42. (In Russ.)].
31. Hersh A, Trupin L, Yazdany J, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1152-9. doi: 10.1002/acr.20179.
32. Holland M, Beresford M, Feldman B, et al; PRINTO and PRCSG Investigators. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1621-9. doi: 10.1002/acr.23531.
33. Heshin-Bekenstein M, Trupin L, Yelin E, et al. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):267-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.010. Epub 2019 Jun 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.06.2022/28.08.2022/31.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы №FURS-2022-003.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №FURS-2022-003.

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

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

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

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

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

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

Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови больных ревматоидным артритом

Маркова Г.А., Четина Е.В., Сатыбалдыев А.М.

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

Эффективность персонализированной терапии ревматоидного артрита (РА) связана с правильным выбором лекарственного препарата и возможностью прогнозирования его эффекта до начала лечения.

Цель исследования — изучение у пациентов с РА связи исходной экспрессии генов, ответственных за резорбцию кости и суставного хряща (матриксная металлопротеиназа 9 — ММП9, — катепсин К) и воспаление (фактор некроза опухоли α — ФНО α — и интерлейкин 1 β — ИЛ1 β), в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), культивированных с тофацитинибом (ТОФА), с результатами терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 12 пациентов с РА, ранее не получавших ТОФА. Средний возраст больных составил 51 год, средняя продолжительность заболевания — 37,6 мес. У 6 пациентов после 3 мес терапии ТОФА наступила ремиссия, у остальных сохранялась высокая и умеренная активность заболевания.

МКПК выделяли перед терапией с использованием градиента плотности фикола и культивировали в присутствии 100 нМ ТОФА в течение 48 ч. Общую РНК, полученную из этих клеток, использовали для анализа экспрессии генов ММП9, катепсина К, ИЛ1 β и ФНО α с помощью количественной полимеразной цепной реакции обратной транскрипции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. ТОФА способен модифицировать экспрессию генов в культивированных МКПК больных РА по сравнению с контрольными клетками. Исходная экспрессия всех исследованных генов была значительно повышена в культивированных с ТОФА клетках у пациентов с сохраняющейся высокой и умеренной активностью заболевания на фоне терапии, в то время как экспрессия гена ФНО α была значительно снижена у больных, достигших ремиссии.

Заключение. У пациентов с РА, ранее не получавших ТОФА, снижение экспрессии гена ФНО α в клетках крови, культивированных с данным препаратом до начала терапии, может являться прогностическим биомаркером достижения ремиссии на фоне терапии ТОФА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; экспрессия генов; культивированные мононуклеарные клетки периферической крови; прогностические биомаркеры; фактор некроза опухоли α .

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Маркова ГА, Четина ЕВ, Сатыбалдыев АМ. Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(5):22–27. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-22-27

Predicting the efficacy of tofacitinib therapy based on gene expression of proinflammatory cytokines and proteases in cultured blood cells of patients with rheumatoid arthritis

Markova G.A., Chetina E.V., Satybaldyev A.M.

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

The effectiveness of personalized therapy for rheumatoid arthritis (RA) is associated with the correct choice of the drug and the ability to predict its effect before starting the treatment.

Objective: to study in patients with RA the relationship between results of therapy and initial expression of genes responsible for bone and articular cartilage resorption (matrix metalloproteinase 9 — MMP9, — cathepsin K) and inflammation (tumor necrosis factor α — TNF α — and interleukin 1 β — IL1 β) in mononuclear cells of peripheral blood (PBMC), cultured with tofacitinib (TOFA).

Patients and methods. We examined 12 patients with RA who had not previously received TOFA. The average age of the patients was 51 years, the average duration of the disease was 37.6 months. After 3 months of TOFA therapy, 6 patients achieved remission, while the rest had high and moderate disease activity.

PBMC were isolated before therapy using a Ficoll density gradient and cultured in the presence of 100 nM TOFA for 48 h. Total RNA obtained

from these cells was used to analyze the expression of MMP9, cathepsin K, IL1 β , and TNF α genes using a real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction.

Results and discussion. TOFA is able to modify gene expression in cultured PBMC from RA patients compared to control cells. The initial expression of all the studied genes was significantly increased in cultured with TOFA cells of patients with persistent high and moderate disease activity during therapy, while TNF α gene expression was significantly reduced in patients who achieved remission.

Conclusion. In patients with RA who have not previously received TOFA, a decrease in TNF α gene expression in blood cells cultured with this drug before the start of therapy may be a prognostic biomarker for achieving remission during TOFA therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; tofacitinib; gene expression; cultured peripheral blood mononuclear cells; predictive biomarkers; tumor necrosis factor- α .

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Markova GA, Chetina EV, Satybaldyev AM. Predicting the efficacy of tofacitinib therapy based on gene expression of proinflammatory cytokines and proteases in cultured blood cells of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):22–27. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-22-27

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, представляющее собой системный многофакторный воспалительный процесс с поражением суставов [1, 2]. Синовиальная оболочка играет важную роль в патогенезе РА, поскольку активированные фибробластоподобные синовиоциты продуцируют простагландины, цитокины, хемокины, ферменты, разрушающие матрикс, ангиогенные факторы и молекулы адгезии, которые участвуют в активации тканей [3]. Кроме того, синовиальная ткань инвазируется макрофагами и активированными лимфоцитами. Т-лимфоциты способны продуцировать провоспалительные цитокины, преимущественно из суперсемейства фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ), а также факторы роста. В-лимфоциты связаны с продукцией аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [1]. В дальнейшем проникновение в суставную хрящ и костную ткань деградирующих ферментов, в первую очередь матриксных металлопротеиназ (ММП) и катепсинов, активируемых провоспалительными цитокинами, приводит к разрушению этих тканей [4]. Для предотвращения структурных повреждений, подавления активности заболевания, воспаления и боли при РА используют нестероидные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Однако не все больные одинаково отвечают на лечение, а клиническая ремиссия наблюдается только в 30–60% случаев [5]. Поэтому прогнозирование индивидуального ответа на терапию до начала ее применения имеет большое значение.

Тофацинитиб (ТОФА) – ингибитор Янус-киназы (JAK) 1/3, который подавляет активность внутриклеточных тирозинкиназ [6]. Было показано, что ТОФА значительно превосходит по эффективности метотрексат при лечении бионаивных больных или пациентов с неадекватным ответом на ГИБП [7]. Однако некоторые нежелательные явления, которые могут развиваться при применении данного препарата (инфекции или тромбозомболические нарушения) ограничивают его назначение у ряда пациентов [8]. В связи с этим представляется важным прогнозировать ответ на терапию ТОФА еще до ее начала.

Поскольку периферическая кровь является самым доступным биоматериалом, а экспрессия генов – самой ранней клеточной реакцией организма на изменения окружающей среды [9], анализ экспрессии генов мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) может быть использован для оценки реакции пациента на терапию. Данные нашего ранее опубликованного исследования показали, что дости-

жение клинической ремиссии у пациентов с РА, получавших ТОФА, было связано с более низкой исходной экспрессией генов, участвующих в продукции энергии (пируваткиназы и сукцинатдегидрогеназы), по сравнению с остальными больными, в то время как отсутствие ответа на ТОФА сопровождалось высокой базальной экспрессией этих генов [10].

Другим подходом для прогнозирования ответа на терапию может быть оценка реакции культивированных клеток крови больного *in vitro*. Поскольку ТОФА ингибирует сигнальные пути провоспалительных цитокинов, которые в дальнейшем участвуют в продукции ММП и активации остеокластов, задействованных в разрушении хряща и кости [11], было предположено, что у больных РА анализ экспрессии генов в клетках крови, культивированных с ТОФА, перед терапией может оказаться полезным для персонализированного прогнозирования эффективности лечения.

Пациенты и методы. В исследовании было включено 12 пациенток с РА, удовлетворявших критериям ACR (American College of Rheumatology) 2010 г., ранее не получавших ТОФА. Средний возраст больных составил 51,0 \pm 14,2 года, средняя продолжительность заболевания – 37,6 мес (от 4 до 180 мес). Исходно у 11 пациенток имелась II рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру, у 1 больной – III стадия. Большинство пациенток (91,7%) были серопозитивны по АЦЦП, а 58,3% – по РФ. Исходно 7 больных имели высокую активность РА (DAS28 >5,1), а 5 – умеренную (3,2 < DAS28 < 5,1).

Показаниями к назначению ТОФА являлась рефрактерность к метотрексату (в дозе 20–25 мг/нед), в том числе у 3 пациенток в сочетании с метилпреднизолоном (8 мг/сут) и у 1 – с гидроксихлорохином (200 мг/сут). Все больные получали ТОФА (5–10 мг 2 раза в сутки) в течение 3 мес наблюдения. Через 3 мес лечения ТОФА 6 больных достигли ремиссии, у остальных сохранялась высокая (n=3) или умеренная (n=3) активность заболевания. Ремиссия определялась с использованием критериев клинической ремиссии ACR на основе упрощенной оценки по 28 суставам (DAS28 < 2,6).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования (№ 13 от 4 июня 2015 г.) был одобрен локальным комитетом по этике, все пациенты добровольно подписали информированное согласие.

Исходно и через 3 мес оценивали активность РА по DAS28-СОЭ. Нефелометрический анализ проводили на анализаторе BN-100 (Dade Bering, Германия) для определения концентраций сывороточного СРБ (пороговое значение – 5 мг/л) и IgM РФ (стандартное пороговое значение – 15 МЕд/л). АЦЦП измеряли с помощью набора для иммуно-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Клинико-лабораторная характеристика пациенток до и после терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Clinical and laboratory characteristics of patients before and after TOFA therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=6)		p	2-я группа (n=6)		p	p до терапии
	до терапии (n=6)	через 3 мес лечения (n=6)		до терапии (n=6)	через 3 мес лечения (n=6)		
Возраст, годы [#]	46,5 [29,5; 59,5]	60 [41,5; 69]	–	–	–	0,18	–
Длительность болезни, мес [#]	30 [16,5; 108]	21 [6; 39]	–	–	–	0,42	–
СРБ, мг/мл	18,6 [2,4; 98]	3,9 [0,25; 8,6]	0,06	17,5 [8,7; 83,2]	5,2 [1; 28,5]	0,31	0,93
СОЭ, мм	30 [14; 74,5]	13 [8; 18]	0,12	35,5 [25,5; 40]	48,0 [12; 75]	0,43	0,69
DAS28	4,85 [3,6; 6,2]	1,95 [1,3; 2,2]	0,03*	6,2 [5,3; 7,0]	4,8 [3,9; 5,4]	0,03*	0,09
ΔDAS28 [#]	–	2,77 [1,9; 4,2]	–	–	1,4 [0,9; 2,1]	0,01*	–
ЧПС	5,5 [3; 11,5]	0 [0; 0,5]	0,03*	12,5 [7; 17]	2 [1; 8,5]	0,03*	0,06
ЧБС	4 [2,5; 10,5]	0 [0; 0]	–	13,5 [7; 20,5]	6,5 [1,5; 15,5]	0,06	0,04 [#]

Примечание. Значимые различия между группами пациенток: * – по критерию Вилкоксона, # – по U-критерию Манна–Уитни.

ферментного анализа (ELISA) в соответствии с рекомендациями производителя (пороговый уровень – 5 ЕД/мл для положительных антител, Axis Shield Diagnostics Limited, Великобритания).

Фракционирование клеток крови. Периферическую кровь (10 мл) собирали в пробирки Vacutainer, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту – ЭДТА (BDH, Великобритания). Образцы крови брали стандартизированным способом утром (между 07:00 и 09:00). Фракционирование цельной крови проводили с использованием градиента плотности фикола. МКПК собирали и дважды промывали фосфатно-солевым буфером.

Тест на жизнеспособность клеток. Жизнеспособность клеток крови больных РА оценивали по окрашиванию 0,2% трипановым синим через 48 ч после обработки ТОФА. Жизнеспособность клеток считали удовлетворительной, если одинаковое количество таких клеток наблюдалось в контроле (клетки, культивированные без ТОФА) или в МКПК, культивированных в присутствии ТОФА. Обе исследованные концентрации ТОФА (100 или 500 нМ) были нетоксичными, поскольку не влияли на жизнеспособность клеток по сравнению с необработанными образцами. Во всех экспериментах использовали 100 нМ ТОФА.

Культивирование клеток крови. В 96-луночный планшет высевали 106 клеток/мл и затем культивировали их в среде RPMI-1640 (Gibco, Life Technologies, Inc., Великобритания), содержащей 25 ммоль/л буфера HEPES, pH – 7,4, с добавлением 10% (об/об.) инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS, Gibco, Life Technologies, Inc., Великобритания), 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина и 150 мг/мл сульфата гентамицина при 37 °С в присутствии 5% CO₂ в течение 48 ч. После смены питательной среды клетки подвергали голоданию в течение 24 ч в той же среде без сыворотки, а затем среду заменяли на свежую без сыворотки, которая содержала либо 100 нМ цитрата ТОФА (Sigma-Aldrich), либо такую же среду без ТОФА (контроль). После 1 ч инкубации в каждую лунку вносили 10% (об/об.) FBS и клетки инкубировали еще 48 ч. Клетки собирали и немедленно выделяли общую РНК. Все опыты проводили в трехкратной повторности.

Выделение общей РНК и реакция с обратной транскриптазой (ОТ). Суммарную РНК выделяли из каждой лунки с помощью реагента Extract RNA («Евроген», Россия). ОТ-реакцию проводили с использованием набора, содержащего обратную транскриптазу М-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и тотальную РНК, в соответствии с рекомендациями производителя.

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Для проведения анализа TaqMan использовали следующие готовые праймеры и зонды (Applied Biosystems, США): ФНОα (Hs00174128_m1), ИЛ1β (Hs00174097_m1), ММП9 (Hs00234579_m1) и катепсин К (Hs00987255_m1). Эндогенным контролем служил β-актин. Экспрессию генов количественно оценивали с использованием системы ПЦР в реальном времени Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США), как описано ранее [12]. Для этого 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в общей реакционной смеси (15 мкл), содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), 900 нМ смысловых и антисмысловых праймеров, 50 нМ зонда и матричную комплементарную ДНК. После однократной стадии при 50 °С в течение 2 мин и начальной активации при 95 °С в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °С для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °С). Относительную экспрессию гена определяли методом ΔΔСТ в соответствии с рекомендациями производителя (Applied Biosystems, США). Значение ΔСТ рассчитывали путем вычитания значения СТ для гена домашнего хозяйства из значения СТ для каждого образца. Затем значение ΔΔСТ рассчитывали путем вычитания значения ΔСТ каждого контроля из значения ΔСТ, наблюдаемого в каждом образце, обработанном ТОФА.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica (версия 12.0 StatSoft Inc., США). Количественные данные выражены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки результатов использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Значение p ≤ 0,05 считали статистически значимым.

Результаты. Между пациентками, достигшими (1-я группа) и не достигшими (2-я группа) ремиссии, существенных различий по большинству исходных характеристик не наблюдалось (см. таблицу). Однако исходно у пациенток 2-й группы было выявлено большее число болезненных суставов – ЧБС ($p=0,04$) по сравнению с пациентками 1-й группы.

Через 3 мес наблюдения у больных обеих групп статистически значимо уменьшилось число припухших суставов – ЧПС ($p=0,03$), а отсутствие болезненности суставов наблюдалось только у пациенток, достигших ремиссии (см. таблицу). Все пациентки ответили на лечение ($\Delta\text{DAS28} > 1,2$). Однако значение ΔDAS28 у больных 1-й группы было значительно выше, чем у участниц 2-й группы.

Анализ экспрессии генов в клетках крови, культивированных с ТОФА перед терапией. Значительная активация экспрессии всех исследованных генов наблюдалась в МКПК, культивированных с ТОФА, по сравнению с контрольными клетками больных РА ($n=6$), у которых сохранялась высокая или умеренная активность заболевания после 3 мес лечения (рис. 1, д, е, ж, з). В частности, у 5 из 6 больных выявлено повышение экспрессия генов *ММП9*, *ФНО α* и *ИЛ1 β* , тогда как увеличение экспрессии гена *катепсина К* обнаружено у всех пациенток 2-й группы.

Напротив, у всех обследованных 1-й группы ($n=6$), достигших ремиссии через 3 мес наблюдения, было отмечено значительное снижение экспрессии гена *ФНО α* в МКПК, культивированных с ТОФА, по сравнению с контрольными клетками (см. рис. 1, а). Экспрессия других исследованных генов варьировалась. Например, экспрессия генов *ИЛ1 β* , *ММП9* и *катепсина К* в клетках, культивированных с ТОФА, была снижена у 3 из 6 пациенток, в то время как еще у 3 больных продемонстрировано увеличение их экспрессии (см. рис. 1, б, в, г).

Для оценки прогностического значения экспрессии гена *ФНО α* был проведен ROC-анализ (рис. 2), который подтвердил наличие значимых ассоциаций экспрессии этого гена с вероятностью развития ремиссии на фоне терапии ТОФА. Пороговые значения для экспрессии гена *ФНО α* составили 1,17; площадь под кривой (AUC) = 0,875; 95% доверительный интервал – от 0,718 до 1,000; $p=0,005$.

Обсуждение. Количество доступных ГИБП и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов постоянно растет [13]. Клинические исследования показывают, что различные препараты неодинаково эффективны при

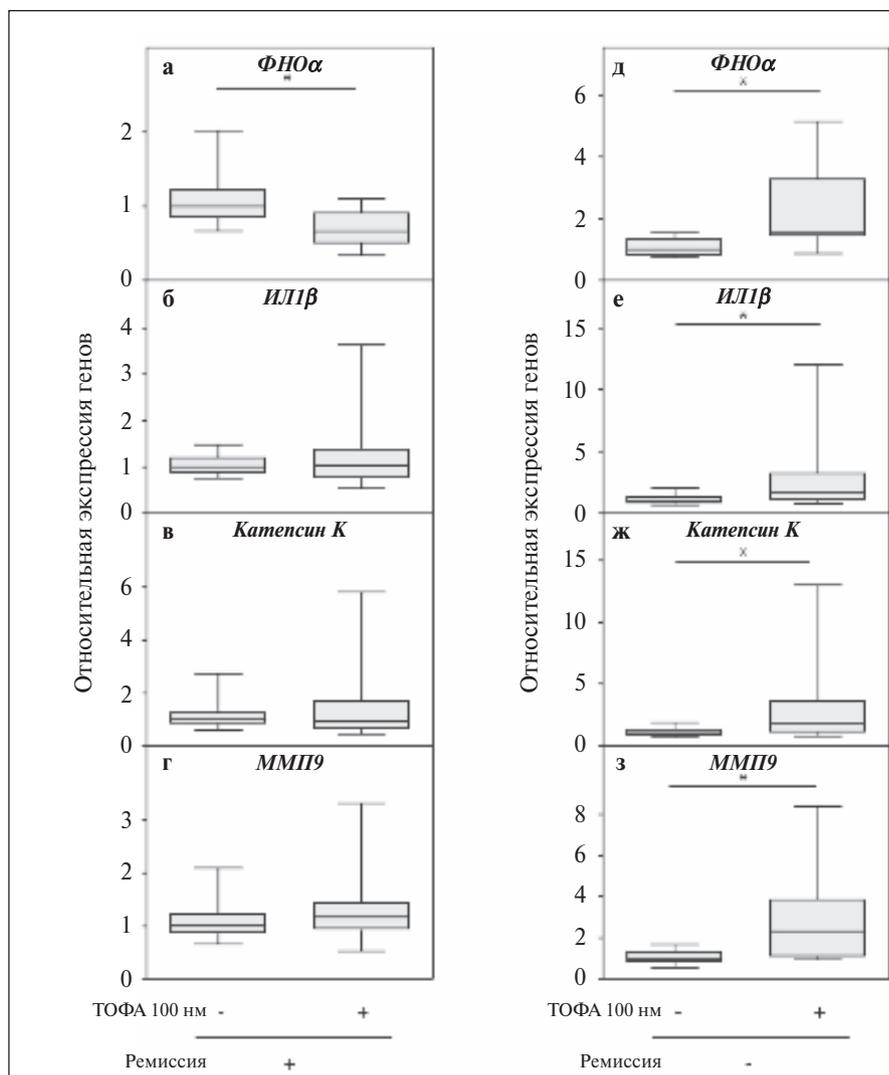


Рис. 1. Относительная экспрессия генов в клетках больных РА, культивированных с ТОФА в течение 48 ч до начала терапии: а, б, в, г – пациентки, достигшие ремиссии ($n=6$); д, е, ж, з – пациентки, не достигшие ремиссии ($n=6$). * – значимые различия с контрольными клетками, культивированными без ТОФА (критерий Вилкоксона)
Fig. 1. Relative gene expression in cells of RA patients cultured with TOFA for 48 hours before the start of therapy: а, б, в, г – patients who achieved remission ($n=6$); д, е, ж, з – patients who did not achieve remission ($n=6$). * – significant differences with control cells cultured without TOFA (Wilcoxon test)

лечении РА, поэтому необходимо выделять пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию [14].

Полученные результаты продемонстрировали, что достижение ремиссии у больных РА на фоне лечения ТОФА связано со значительным снижением экспрессии гена *ФНО α* в МКПК, культивированных с данным препаратом до начала терапии. Напротив, в МКПК пациенток, у которых после 3 мес применения ТОФА ремиссия не наступила, выявлено значительное увеличение базовой экспрессии генов *ФНО α* , *ИЛ1 β* , *ММП9* и *катепсина К*. Повышение экспрессии *ММП9* в ответ на ингибирование Янус-киназ ранее определялось в культурах клеток макрофагов [15]. Наши данные подтверждаются более ранними экспериментами на животных, которые показали, что ТОФА блокирует продукцию *ФНО α* в

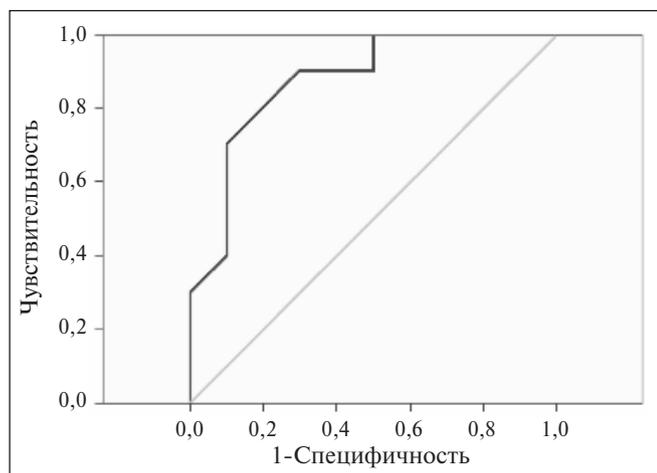


Рис. 2. Область под кривой (AUC), демонстрирующая связь исходного уровня экспрессии гена ФНО α в клетках крови больных РА, культивированных с ТОФА в течение 48 ч до начала терапии, с вероятностью развития ремиссии на фоне терапии ТОФА

Fig. 2. Area under the curve (AUC), demonstrating the relationship between the initial level of TNF gene expression in blood cells of RA patients cultured with TOFA for 48 hours before the start of therapy, with the likelihood of remission during TOFA therapy

культивированных клетках крови [16]. Вместе с тем полученные нами результаты объясняют отсутствие различий в экспрессии ФНО α у ответивших и не ответивших на терапию больных РА, наблюдавшееся в работах с Т-лимфоцитами, культивированными с ТОФА [17], так как экспрессия гена ФНО α подавлялась только у больных, достигших ремиссии. С точки зрения молекулярных механизмов можно предположить, что в клетках крови ТОФА предпочтительно ингибирует передачу сигналов от цитокинов, которая регулируется сигнальными путями JAK1/3-STAT, в то время как ФНО α непосредственно не передает сигналы через JAK-STAT-путь [18]. Однако ранее было продемонстрировано, что ТОФА может препятствовать реакции клеток на ФНО α за счет подавления аутокринной петли ФНО – интерферон β – JAK-STAT1 [19].

Заключение. Нами предложен оригинальный подход к прогнозированию эффективности терапии у больных РА с помощью оценки изменения экспрессии генов в клетках крови, культивированных *in vitro* в присутствии лекарственного препарата до начала лечения. В частности, значительное снижение экспрессии гена ФНО α в клетках крови, культивированных с ТОФА в течение 48 ч до начала терапии, вероятно, может служить прогностическим биомаркером достижения ремиссии заболевания, в то время как значительное повышение экспрессии генов ФНО α , ИЛ1 β , ММП9 и катепсина К будет указывать на менее выраженный ответ на препарат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol.* 2012 Apr 13;3:77. doi: 10.3389/fimmu.2012.00077. eCollection 2012.
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):233-55. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R, et al. Switching rheumatoid arthritis treatments: an update. *Autoimmun Rev.* 2011 May;10(7):397-403. doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.001. Epub 2011 Jan 22.
- Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 May;13(5):320. doi: 10.1038/nrrheum.2017.51. Epub 2017 Mar 31.
- Strand V, Kremer JM, Gruben D, et al. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr;69(4):592-8. doi: 10.1002/acr.23004.
- Gadina M, Le MT, Schwartz DM, et al. Janus kinases to Jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i4-i16. doi: 10.1093/rheumatology/key432.
- Tsuchiya H, Fujio K. The current status of the search for biomarkers for optimal therapeutic drug selection for patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 2;22(17):9534. doi: 10.3390/ijms22179534.
- Tchetina EV, Satybaldyev AM, Markova GA, et al. Putative association between low baseline gene expression in the peripheral blood and clinical remission in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Life (Basel).* 2021 Dec 11;11(12):1385. doi: 10.3390/life11121385.
- Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1560-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket414. Epub 2014 Jan 8.
- Tchetina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mammalian target of rapamycin gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis.* 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
- Scherer HU, Dorner T, Burmester GR. Patient-tailored therapy in rheumatoid arthritis: an editorial review. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 May;22(3):237-45. doi: 10.1097/BOR.0b013e328337b832.
- Verweij CL. Transcript profiling towards personalised medicine in rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2009 Dec;67(11):364-71.
- Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, et al. IL-6-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 is modulated by JAK-dependent IL-10 expression in macrophages. *J Immunol.* 2014 Jan 1;192(1):349-57. doi: 10.4049/jimmunol.1301906. Epub 2013 Nov 27.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune response by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011 Apr 1;186(7):4234-43. doi: 10.4049/jimmunol.1003668. Epub 2011 Mar 7.
- Isailovic N, Ceribelli A, Cincinelli G, et al. Lymphocyte modulation by tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp*

- Immunol.* 2021 Aug;205(2):142-9.
doi: 10.1111/cei.13609. Epub 2021 May 28.
18. Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010 Aug 11;7:41.
doi: 10.1186/1476-9255-7-41.
19. Yarilina A, Xu K, Chan C, Ivashkiv LB. Regulation of inflammatory responses in tumor necrosis factor-activated and rheumatoid arthritis synovial macrophages by JAK inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):3856-66. doi: 10.1002/art.37691.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.04.2022/20.06.2022/25.06.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа осуществлена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Проект № 1021062512064-0).

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

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (Project № 1021062512064-0).

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

Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>
Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>
Сатыбалдыев А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

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

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 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 — изучение клинико-экономических аспектов применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), ингибиторов Янус-киназ (иЯК), для лечения псориатического артрита (ПсА).

Пациенты и методы. В исследовании рассматривались взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет) с активным ПсА, бинаивные или получавшие ранее лечение ГИБП. К технологиям сравнения были отнесены: адалимумаб (АДА), гуселькумаб, голимумаб, иксекизумаб, секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), устекинумаб, этанерцепт. 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. Прежде всего рассматривались результаты рандомизированных контролируемых исследований III фазы препаратов, которые применяются для лечения активного ПсА у взрослых пациентов в качестве активного лечения по сравнению с плацебо или с другим активным препаратом, либо систематические обзоры с метаанализом (МА) и сетевые МА на их основе. За временную точку для оценки клинической эффективности лекарственных препаратов (ЛП) был принят период с 12-й по 24-ю неделю после начала терапии, за показатели эффективности — частота достижения критериев ACR20/50/70. В качестве критерия клинико-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет использовался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на лечение (cost per responder, CpR), рассчитанный исходя из затрат на терапию ПсА к моменту достижения ответа по критериям ACR20/50/70.

Результаты и обсуждение. Данные проведенного МА свидетельствуют о значимо большей эффективности анализируемых ГИБП и иЯК по сравнению с плацебо по частоте достижения ответа по критериям ACR20/50/70 как в группе бинаивных пациентов, так и в группе больных ПсА, имевших опыт лечения ГИБП. Не выявлено различий между ЛП, включенными в исследование, по частоте достижения ответа по ACR20/50/70 при лечении ПсА. По данным исследования, к 24-й неделе терапии наименьшими затратами на достижение критериев ACR20/50/70 у бинаивных пациентов и ACR20/50 у больных, имевших опыт использования ГИБП, характеризовались АДА, УПА и СЕК 150 мг. Низкое значение CpR определялось в случае применения АДА 40 мг и УПА 15 мг при лечении пациентов с ПсА, ранее не получавших ГИБП. Среди ингибиторов интерлейкина наименьшее значение CpR зарегистрировано для СЕК 150 мг. К 12-й неделе лечения показатель CpR для ТОФА 5 мг был выше по сравнению с таковым для УПА 15 мг. Показатели CpR по достижению критериев ACR20/50 у больных, ранее применявших ГИБП, были ниже у УПА 15 мг и ЦЗП по сравнению с другими ЛП.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют клинико-экономическую целесообразность внедрения в реальную практику различных вариантов лечения ПсА с использованием ГИБП и иЯК. При этом применение оригинальных ЛП не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента. В отсутствие прямых сравнений важную информацию об относительной эффективности и безопасности альтернативных методов лечения дает реальная клиническая практика ведения пациентов с ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; лекарственные препараты; клинико-экономическая оценка; затраты на одного ответившего на лечение пациента.

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

Для ссылки: Ивахненко ОИ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Ли́ла АМ. Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(5):28–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-28-37

Pharmacoeconomic aspects of the targeted drugs use in psoriatic arthritis in context of the Russian healthcare system

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

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

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

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

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to study the clinical and economic aspects of the use of biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), Janus kinase inhibitors (JAKi), for the treatment of psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. The study included adult patients (age ≥ 18) with active PsA, bionative or previously treated with bDMARDs. Comparison technologies included: adalimumab (ADA), guselcumab, golimumab, ixekizumab, secukinumab (SEC), tofacitinib (TOFA), certolizumab pegol (CZP), upadacitinib (UPA), ustekinumab, etanercept. 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. First of all, the results of phase III randomized controlled trials of drugs that are used to treat active PsA in adult patients as active treatment compared with placebo or with another active drug, or systematic reviews with meta-analysis (MA) and network MA based on them, were considered. The period from the 12th to the 24th week after the start of therapy was taken as the time point for assessing the clinical efficacy of drugs, and the frequency of achieving the ACR20/50/70 criteria was taken as the performance indicator. Cost per responder (CpR), calculated on the basis of the cost of PsA therapy by the time a response is achieved according to the ACR20/50/70 criteria, was used as a criterion for clinical and economic efficiency and to analyze the impact on the budget.

Results and discussion. The data of the performed MA indicate a significantly greater effectiveness of the analyzed bDMARDs and JAKi compared to placebo in terms of the frequency of achieving a response according to the ACR20/50/70 criteria both in the group of bionative patients and in the group of PsA patients, previously treated with bDMARDs. There were no differences between the drugs included in the study in terms of the frequency of achieving ACR20/50/70 response during the treatment of PsA. According to the study, by the 24th week of therapy, ADA, UPA and SEC 150 mg were characterized by the lowest costs to achieve the ACR20/50/70 criteria in bionative patients and ACR20/50 in patients who were previously treated with bDMARDs. A low CpR value was determined in cases of ADA 40 mg and UPA 15 mg use for the treatment of patients with PsA who had not previously received bDMARDs. Among interleukin inhibitors, the lowest CpR value was registered for SEC 150 mg. By the 12th week of treatment, the CpR of TOFA 5 mg was higher compared to that of UPA 15 mg. CpR indicators for achieving ACR20/50 criteria in patients who were previously treated with bDMARDs were lower in UPA 15 mg and CZP compared to other drugs.

Conclusion. The results of the study demonstrate the clinical and economic feasibility of introducing different bDMARDs and JAKi into real practice of PsA treatment. At the same time, the use of original drugs is not always associated with significant costs per 1 patient who responded to treatment. In the absence of direct comparisons, real clinical practice provides important information about the relative efficacy and safety of alternative therapies in the management of PsA patients.

Keywords: psoriatic arthritis; drugs; clinical and economic assessment; costs per responding patient.

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

For reference: Ivakhnenko OI, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. Pharmacoeconomic aspects of the targeted drugs use in psoriatic arthritis in context of the Russian healthcare system. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):28–37.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-28-37

Ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС) – три наиболее распространенных воспалительных ревматических заболевания (РЗ) [1], с которыми связана наибольшая медико-социальная нагрузка на бюджет государства. По оценкам экспертов, в 2016 г. в Российской Федерации экономическое бремя РА, ПсА и АС составляло 176 млрд руб., что в расчете на 1 пациента с РА равно 471,3 тыс. руб., а с ПсА и АС – по 441,1 тыс. руб. [2].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно расширило возможности лечения больных с РЗ, в том числе с ПсА. По данным зарубежных и отечественных исследований, применение этих препаратов положительно влияет на потребление ресурсов системы здравоохранения за счет сокращения не прямых медицинских расходов [3, 4]. За последнее десятилетие значительно изменилась парадигма диагностики, лечения и мониторинга пациентов со спондилоартритами (СПА), включая ПсА [5]. После того как ремиссию заболевания стали рассматривать в качестве основной цели лечения, согласно концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), роль таргетных препаратов в терапии СПА возросла, что, безусловно, не могло не привести к увеличению частоты их назначения. В соответствии с клиническими рекомендациями назначение ГИБП и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) при ПсА показано в случае неэффективности или недостаточного

ответа на патогенетическую терапию первой линии, к которой относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и локальные глюкокортикоиды. В то же время анализ текущей практики лечения пациентов с РЗ, в частности с ПсА, выявил проблемы, связанные с применением этих препаратов: несоответствие имеющейся потребности и реальной частоты их назначения [2, 6], а также высокую стоимость внедрения инновационной терапии. В связи с этим важным аспектом доступности передовых методов лечения является оптимизация выбора терапии с учетом клинико-экономических параметров. В условиях ограниченности бюджета системы здравоохранения целесообразной представляется оценка экономических последствий использования ГИБП и тсБПВП при оказании медицинской помощи пациентам с ПсА.

Цель работы – изучение фармакоэкономических аспектов применения таргетных препаратов при ПсА.

Пациенты и методы. Выбор препаратов сравнения осуществлялся на основании анализа клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при ПсА, сведений о ЛП, использующихся для лечения данного заболевания, размещенных в государственном реестре лекарственных средств, действующих перечней ЛП для медицинского применения, объемов государственных закупок. Зарегистрированные показания и схемы применения препаратов (способ

Таблица 1. Критерии включения в анализ исследований, отобранных в ходе систематического поиска
Table 1. Inclusion criteria for the analysis of studies, selected in the systematic search

Параметр	Признак соответствия критериям включения	Признак несоответствия критериям включения
Популяция	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА. Бионаивные пациенты и (или) пациенты, ранее получавшие ГИБП	Пациенты >64 лет. Несоответствие диагноза, указанному в критериях отбора
Вмешательство (препарат сравнения)	Плацебо или препараты сравнения: АДА, ГЛМ, ГУС, ИКСЕ, СЕК, ТОФА, УПА, УСТ, ЦЗП, ЭТЦ	Несравнительный дизайн исследований. Иные препараты сравнения и медицинские технологии, не соответствующие цели обзора
Дизайн исследования	РКИ III фазы или СО с МА, СМА на их основе, включающие все альтернативные технологии	Исследования, не соответствующие критериям отбора, несравнительные исследования, обсервационные исследования
Исходы	Доля достигших ACR20/50/70 с 12-й по 24-ю неделю. Иные клинические исходы к 24-й неделе. Наличие данных о стратификации пациентов в зависимости от использования ЛП до включения в исследование	Отсутствие сведений о выбранных конечных точках с 12-й по 24-ю неделю. Отсутствие отдельных данных о бионаивных пациентах и пациентах, ранее получавших ГИБП и/или иЖАК

введения, доза) были определены в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению. Исходя из принятого алгоритма, к технологиям сравнения для дальнейшего анализа были отнесены следующие ЛП: адалимумаб (АДА), гуселькумаб (ГУС), голимумаб (ГЛМ), иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), устекинумаб (УСТ), этанерцепт (ЭТЦ).

Эффективность и безопасность ГИБП и ингибиторов Янус-киназ (иЖАК), включенных в исследование, оценивалась 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 ПсА у взрослых пациентов (возраст ≥ 18 лет) в качестве активного лечения по сравнению с плацебо или по сравнению с другим активным препаратом, либо систематические обзоры (СО) с метаанализом (МА) или сетевые метаанализы (СМА) на их основе. В качестве временной точки для оценки клинической эффективности ЛП учитывался период с 12-й по 24-ю неделю после начала терапии, что соответствует сроку оценки эффективности назначенной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям.

Временной горизонт поиска не ограничивался. При проведении систематического поиска использовались дополнительные фильтры: английский язык публикаций, доступные полнотекстовые версии статей. Исследования исключались из дальнейшего анализа, если они не соответствовали заданным критериям систематического поиска и отбора публикаций [7]. Характеристика критериев отбора исследований приведена в табл. 1. Последовательность отбора исследований представлена на рис. 1 [8].

Систематический поиск не выявил опубликованных результатов прямых РКИ, СО с МА или СМА, в которых бы сравнивались все выбранные альтернативы. В связи с этим на основании результатов выполненного СО для оценки эффективности препаратов был проведен собственный МА по методике Cochrane [9]. Для МА было отобрано 15 исследований [10–24]. Характеристика исследований, включенных в МА, представлена в табл. 2.

Подготовка данных для анализа проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel. Определение методологического качества исследований было основано на оценке

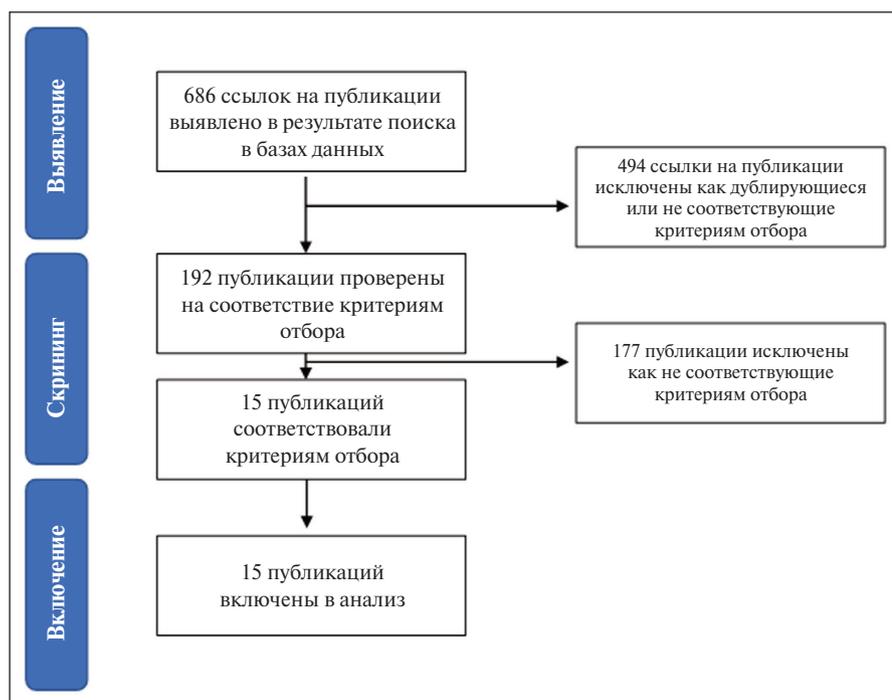


Рис. 1. Последовательность отбора исследований [8]

Fig. 1. Sequence of study selection [8]

Таблица 2. Характеристики исследований, включенных в МА
Table 2. Characteristics of the studies included in MA

Исследование	Дизайн исследования	Технология сравнения	Популяция пациентов
R.J. Mease и соавт., 2005 [10]	Двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое РКИ III фазы (ADEPT). Стратифицированная рандомизация 1:1. В исследование включено 315 пациентов. Длительность исследования – 24 нед. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 12-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR20/50/70 к 24-й неделе	АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет со среднетяжелой и тяжелой формами ПсА с неадекватным ответом на терапию НПВП
A. Deodhar и соавт., 2020 [11]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (DISCOVER-1). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизирован 381 пациент. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	ГУС 100 мг, Q4W, Q8W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их переносимостью, 30% больных имели опыт лечения иФНО α
R.J. Mease и соавт., 2020 [12]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (DISCOVER-2). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизирован 741 пациент. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	ГУС 100 мг, Q4W, Q8W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их переносимостью, ранее не получавшие ГИБП
I. V. McInnes и соавт., 2015 [13]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (FUTURE 2). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизировано 397 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	СЕК 150 мг, 300 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их переносимостью, в среднем 35% больных имели опыт лечения иФНО α
P. Nash и соавт., 2018 [14]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (FUTURE 3). Стратифицированная рандомизация 1:1. Рандомизировано 414 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50 к 24-й неделе	СЕК 150 мг, 300 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их переносимостью, 30% больных имели опыт лечения иФНО α
P. Mease и соавт., 2018 [15]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах РКИ III фазы (FUTURE 5). Стратифицированная рандомизация 2:2:2:3. Рандомизировано 414 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 16-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	СЕК 150 мг, 300 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их переносимостью, 30% больных имели опыт лечения иФНО α
P. Mease и соавт., 2017 [16]	Многоцентровое с активным контролем и плацебо-контролируемое в параллельных группах двойное слепое РКИ III фазы (OPAL Vioaden). Стратифицированная рандомизация в соотношении 2:2:2:1:1. Рандомизировано 422 пациента. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 12-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 12-й неделе	ТОФА 10 мг, 5 мг/АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА, с неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их переносимостью, ранее не получавшие ГИБП
D. Gladman и соавт., 2017 [17]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (OPAL Beyond). Стратифицированная рандомизация в соотношении 2:2:1:1. Рандомизировано 395 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 12-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 12-й неделе	ТОФА 10 мг, 5 мг/ ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА, с неадекватным ответом на иФНО α
I. V. McInnes и соавт., 2013 [18]	Многоцентровое в параллельных группах плацебо-контролируемое двойное слепое РКИ III фазы (PSUMMIT 1). Рандомизировано 615 пациентов в соотношении 1:1:1. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	УСТ 45 мг, 90 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА, ранее не получавшие иФНО α
C. Ritchlin и соавт., 2014 [19]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (PSUMMIT 2). Рандомизировано 312 пациентов в соотношении 1:1:1	УСТ 45 мг, 90 мг, comb/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА и неэффективностью предыдущего лечения, 57% больных имели опыт лечения иФНО α

Исследование	Дизайн исследования	Технология сравнения	Популяция пациентов
D. van der Heijde и соавт., 2014 [20]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (RAPID-PsA). Рандомизировано 409 пациентов в соотношении 1:1:1	ЦЗП Q2W, Q4W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА и неэффективностью предыдущего лечения, 40% больных ранее получали иФНО α .
I. V. McInnes и соавт., 2021 [21]	Многоцентровое в параллельных группах двойное слепое РКИ III фазы (SELECT-PsA 1). Стратифицированная рандомизация 1:1:1:1. Рандомизировано 1705 пациентов. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 12-й неделе	УПА 15 мг, 30 мг/АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА, с неадекватной реакцией хотя бы на один ГИБП или непереносимостью БПВП. Пациенты, ранее использовавшие иАК, не включались в исследование
R. J. Mease и соавт., 2020 [22]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (SELECT-PsA 2). Стратифицированная рандомизация. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка — оценка ACR50/70 к 24-й неделе	УПА 15 мг, 30 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА и адекватной реакцией хотя бы на один ГИБП или непереносимостью ГИБП. Пациенты, ранее использовавшие иАК, не включались в исследование
R. J. Mease и соавт., 2017 [23]	Многоцентровое двойное слепое с активным контролем и плацебо-контролируемое РКИ III фазы (SPIRIT-P1). Рандомизировано 417 пациентов в соотношении 1:1:1. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка — оценка ACR 50/70 к 24-й неделе	ИКЭС Q2W, Q4W/АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА
P. Nash и соавт., 2017 [24]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (SPIRIT-P2). Рандомизировано 363 пациента в соотношении 1:1:1. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка — оценка ACR50/70 к 24-й неделе	ИКЭС Q2W, Q4W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА, с неадекватным ответом на иФНО α .

Примечание: ПЛ — плацебо; иФНО α — ингибиторы фактора некроза опухоли α ; Q2W, Q4W, Q8W — каждые 2, 4, 8 нед соответственно; comb — Q2W 200мг или Q4W 400 мг.

риска систематических и случайных ошибок в РКИ, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества [25]. 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 $I^2 \leq 25$ 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 виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan 5.4. Значимость обобщенных ОШ определялась в соответствии с Z-тестом. Показатели считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

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

Поскольку в опубликованных данных отсутствовали необходимые сведения о достижении выбранных конечных точек к 24-й неделе, из дальнейшего анализа были исключены ЭТЦ и ГЛМ.

Анализ экономических последствий применения ГИБП и иАК при ПсА проведен только с учетом лекарственной терапии. Затраты на медикаментозное лечение для рассматриваемых препаратов рассчитывались исходя из временного горизонта исследования и зарегистрированных предельных отпускных цен производителя с учетом налога на добавленную стоимость (10%), установленного законодательством Российской Федерации. В качестве источника информации о ценах на препараты использованы сведения реестра зарегистрированных предельных цен производителя. Расчет затрат выполнялся с учетом наличия биоаналогов ЛП, при этом предполагалось, что эффективность воспроизведенных аналогов соответствуют показателю эффективности оригинальных препаратов. Стоимость курса лечения на год рассчитывалась на 52 нед терапии. При расчете стоимости курса лечения до достижения первичной конечной точки учитывалась длительность лечения в соответствующих РКИ [10–24].

Для клинико-экономической оценки применения ГИБП и иАК 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 лечение (cost per responder, CpR), который был рассчитан исходя из затрат на терапию ПсА к моменту достижения ответа по критериям ACR20/50/70 [26].

Результаты. Данные проведенного МА свидетельствуют о значимо большей эффективности анализируемых ГИБП и иАК по сравнению с плацебо по частоте достижения ответа по критериям ACR20/50/70 как в группе биоанальных пациентов, так и в группе больных ПсА, имевших опыт лечения ГИБП (рис. 2 и 3).

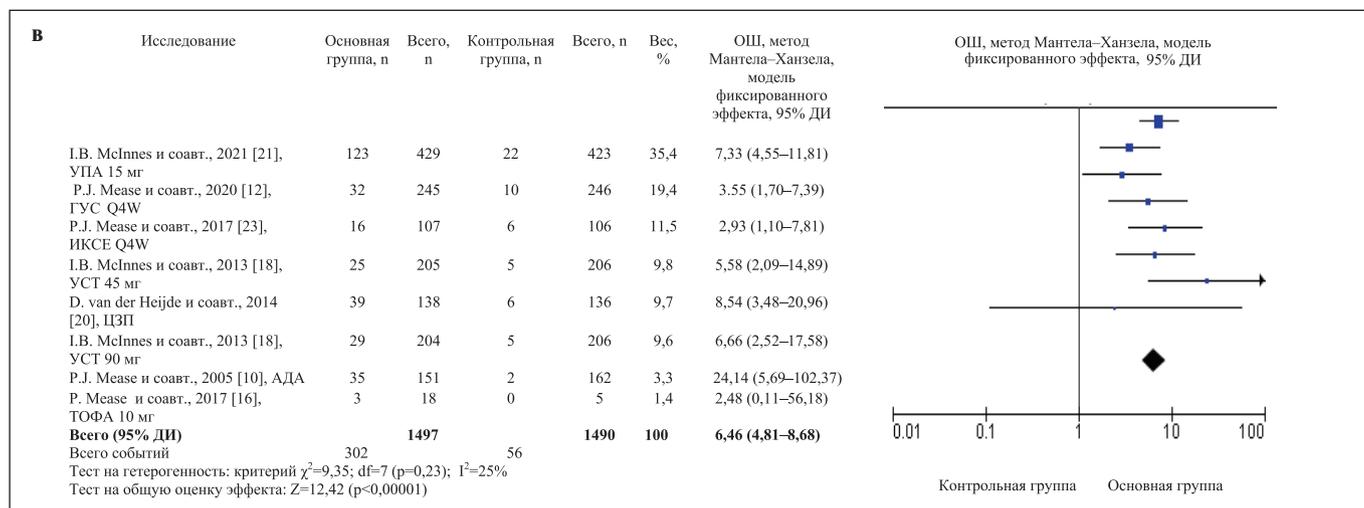
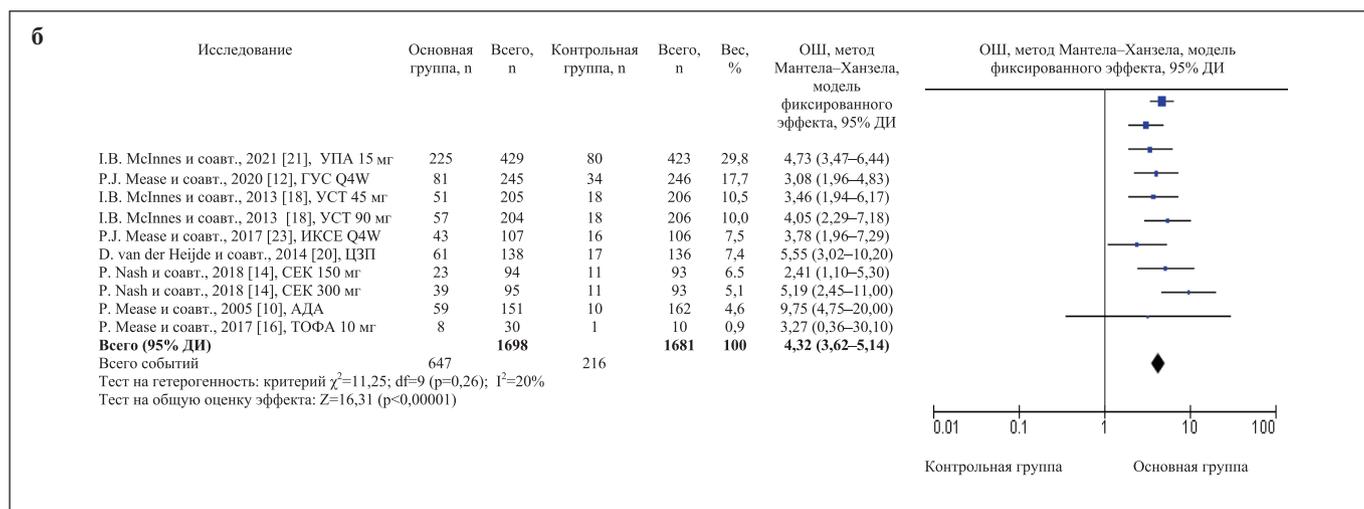
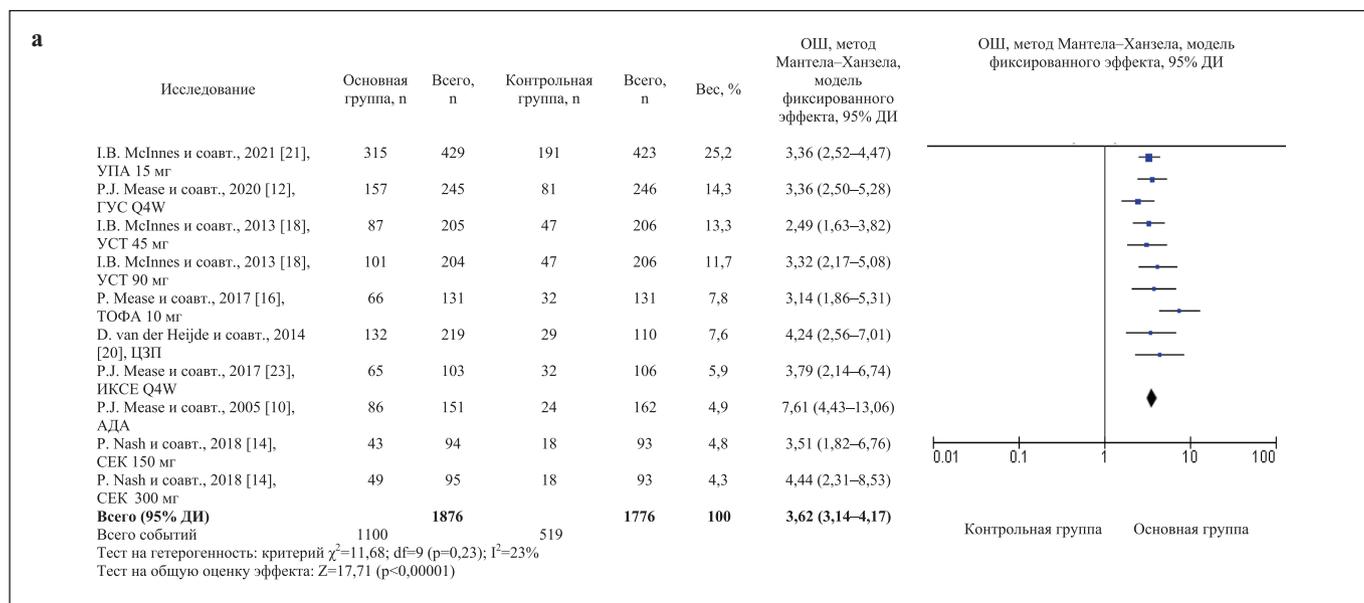


Рис. 2. Клиническая эффективность ГИБП и *и*JAK по сравнению с плацебо по достижению критериев ACR20 (а), ACR50 (б) и ACR70 (в) у бионаивных пациентов с ПсА
Fig. 2. Clinical efficacy of *b*DMARDs and JAKi compared with placebo in achieving ACR20 (a), ACR50 (б) and ACR70 (в) criteria in bionative patients with PsA

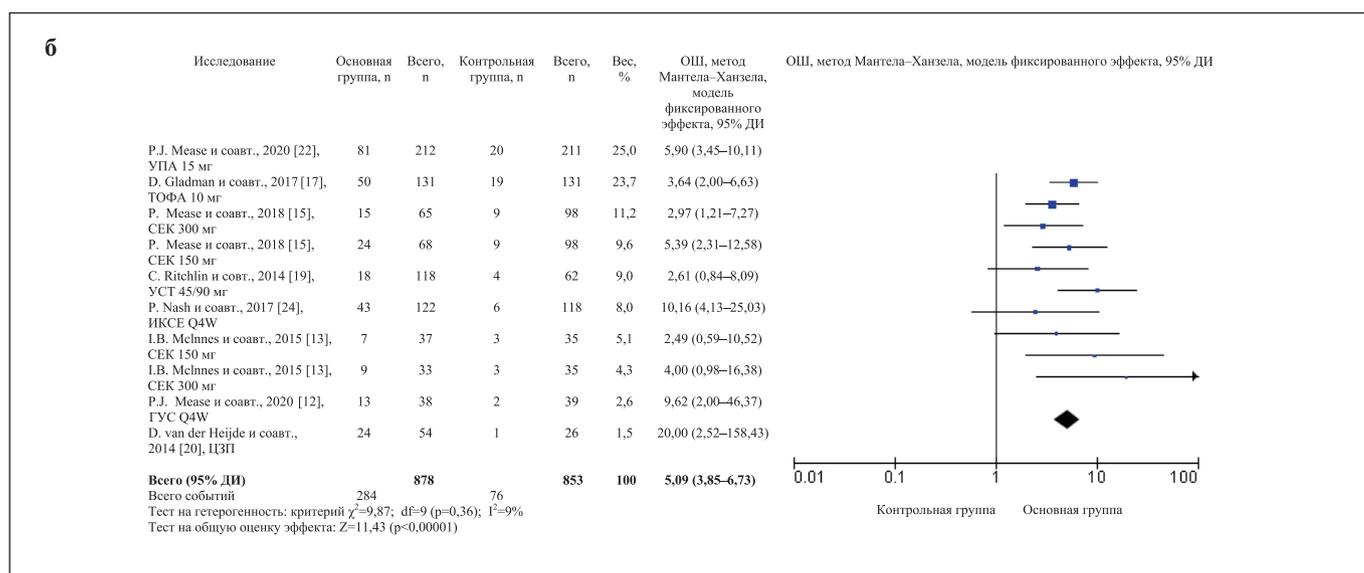
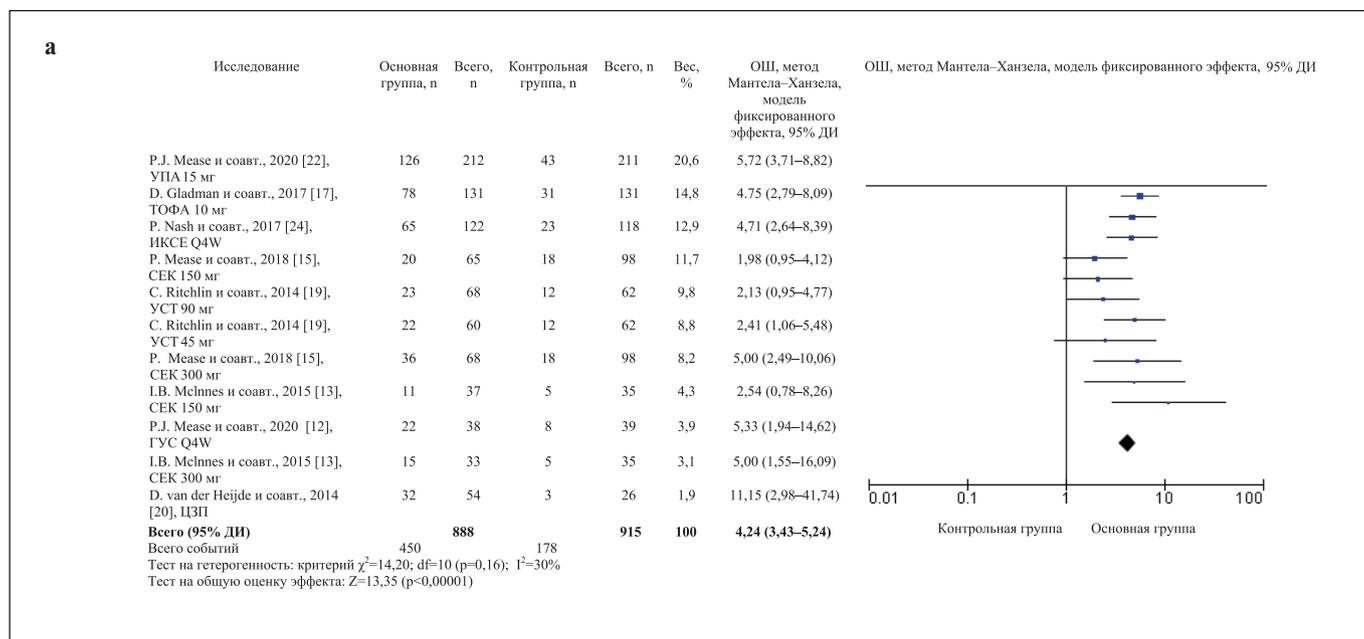


Рис. 3. Клиническая эффективность ГИБП и иJAK по сравнению с плацебо по достижению критериев ACR20 (а) и ACR50 (б) у пациентов с ПсА, ранее получавших ГИБП

Fig. 3. Clinical efficacy of bDMARDs and JAKi compared with placebo in achieving ACR20 (a) and ACR50 (б) criteria in PsA patients, previously treated with bDMARDs

В группе биоаналитических пациентов преимущества ГИБП и иJAK по критерию ACR20 были более чем в 3 раза выше по сравнению с плацебо (ОШ 3,62; 95% ДИ 3,14–4,17; $I^2=23\%$; $p=0,23$, модель фиксированного эффекта), как и по частоте ответов по ACR50 (ОШ 4,32; 95% ДИ 3,62–5,14; $I^2=20\%$; $p=0,26$, модель фиксированного эффекта) и ACR70 (ОШ 6,46; 95% ДИ 4,81–8,68; $I^2=25\%$; $p=0,23$, модель фиксированного эффекта). Для данной когорты больных в настоящем исследовании не выявлено различий в эффективности рассматриваемых ЛП по частоте достижения критериев ACR20/50/70.

Сходные результаты были получены и у пациентов, ранее использовавших ГИБП, по критерию ACR20 по

сравнению с плацебо (ОШ 4,24; 95% ДИ 3,43–5,24; $I^2=30\%$; $p=0,16$, модель фиксированного эффекта) и ACR50 (ОШ 5,09; 95% ДИ 3,85–6,73; $I^2=9\%$; $p=0,36$, модель фиксированного эффекта).

Сравнительная стоимость курсов лечения в расчете на 1 пациента в год внутри фармакотерапевтических групп (ФТГ) ГИБП и тсБПВП представлена на рис. 4. В ФТГ ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17 и 23 меньшие затраты приходились на лечение СЕК 150 мг, разница в стоимости по сравнению с ИКСЕ составила 27,24%. Наибольших расходов требовало применение ГУС. В группе иФНОα использование биоаналога АДА (Далибра®) характеризовалось меньшими затратами по сравнению с оригинальным АДА и ЦЗП

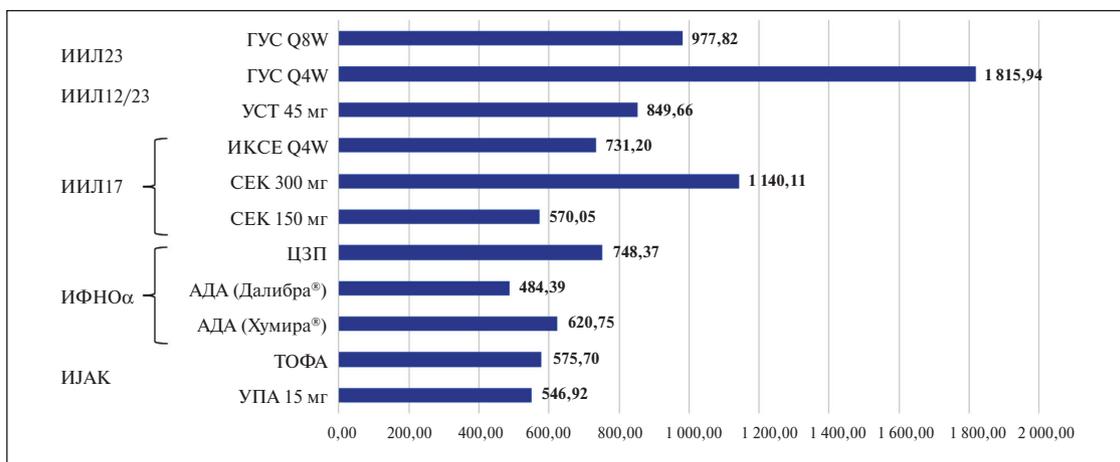


Рис. 4. Стоимость первого года лечения в расчете на 1 пациента с ПсА в ФТГ ГИБП и иЯК, тыс. руб.
Fig. 4. The cost of the first year of treatment per 1 patient with PsA in the pharmacotherapeutic groups of bDMARDs and JAKi, thousand rubles

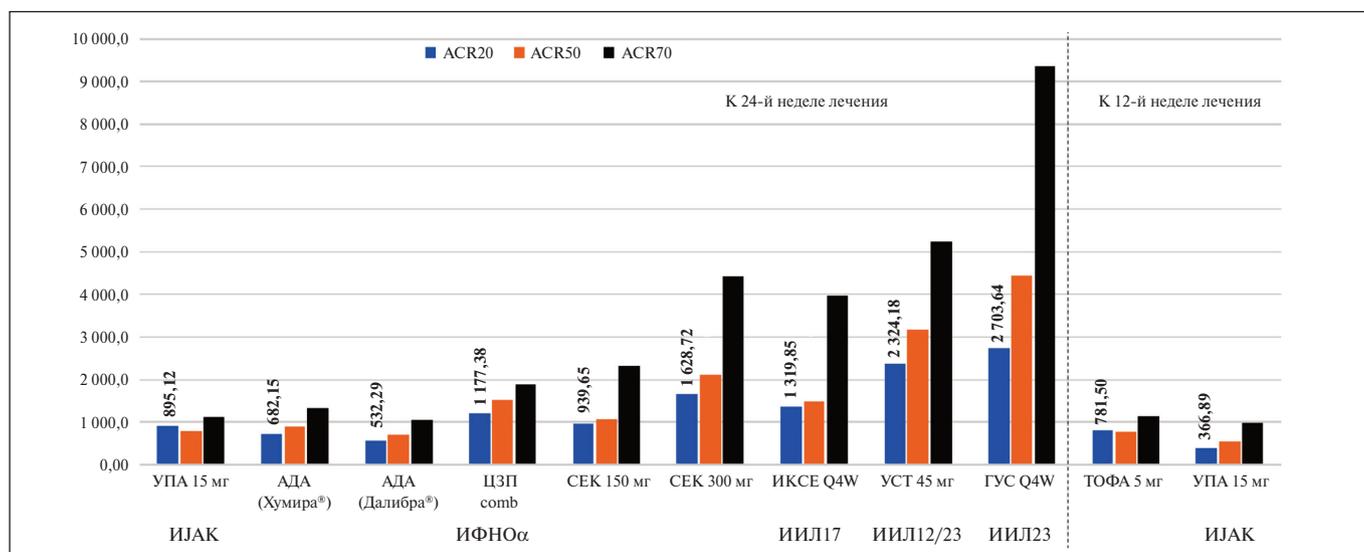


Рис. 5. Показатель CpR для альтернативных вариантов лечения бионаивных пациентов с ПсА, тыс. руб.
Fig. 5. CpR indicator for alternative treatment options for bionactive patients with PsA, thousand rubles

на 21,97 и 35,27% соответственно. В группе иЯК стоимость лечения УПА была на 5% ниже таковой ТОФА.

За референсное значение была принята минимальная стоимость годового курса лечения ПсА среди таргетных препаратов – стоимость биоаналога АДА (Далибра[®]), составившая 484 388,33 руб., при этом расходы на лекарственную терапию распределились следующим образом:

– стоимость оригинальных препаратов УПА, СЕК, ТОФА АДА, ИКСЕ, ЦЗП, УСТ была выше референсного значения на 11,43; 15,03; 15,36; 21,97; 33,75; 35,27 и 42,99% соответственно;

– наибольших расходов по сравнению с референсным значением требовало лечение ГУС – оно оказалось на 50,46% дороже при введении препарата каждые 8 нед и на 73,33% дороже при его использовании каждые 4 нед.

Для оценки экономической целесообразности применения альтернативных вариантов лечения ПсА также был

рассчитан показатель CpR, позволяющий определить эффективность терапии в контексте затрат на 1 ответившего на лечение пациента (рис. 5).

Результаты проведенного анализа показали, что в группе бионаивных больных ПсА показатель CpR был ниже при использовании АДА (оригинальный препарат и биоаналог) 40 мг и УПА 15 мг. Наименьшее значение CpR в группе иИЛ (иИЛ17, иИЛ23, иИЛ12/23) получено для СЕК 150 мг. К 12-й неделе показатель CpR для ТОФА 5 мг был выше по сравнению с таковым для УПА 15 мг. В группе пациентов, ранее использовавших ГИБП, показатель CpR в отношении достижения ответа ACR20/50 был ниже для УПА 15 мг и ЦЗП по сравнению с другими препаратами (рис. 6).

Обсуждение. Проведенный МА показал эффективность анализируемых ЛП по сравнению с плацебо как в группе бионаивных пациентов, так и в группе пациентов с ПсА, имевших предшествующий опыт лечения ГИБП. Не вы-

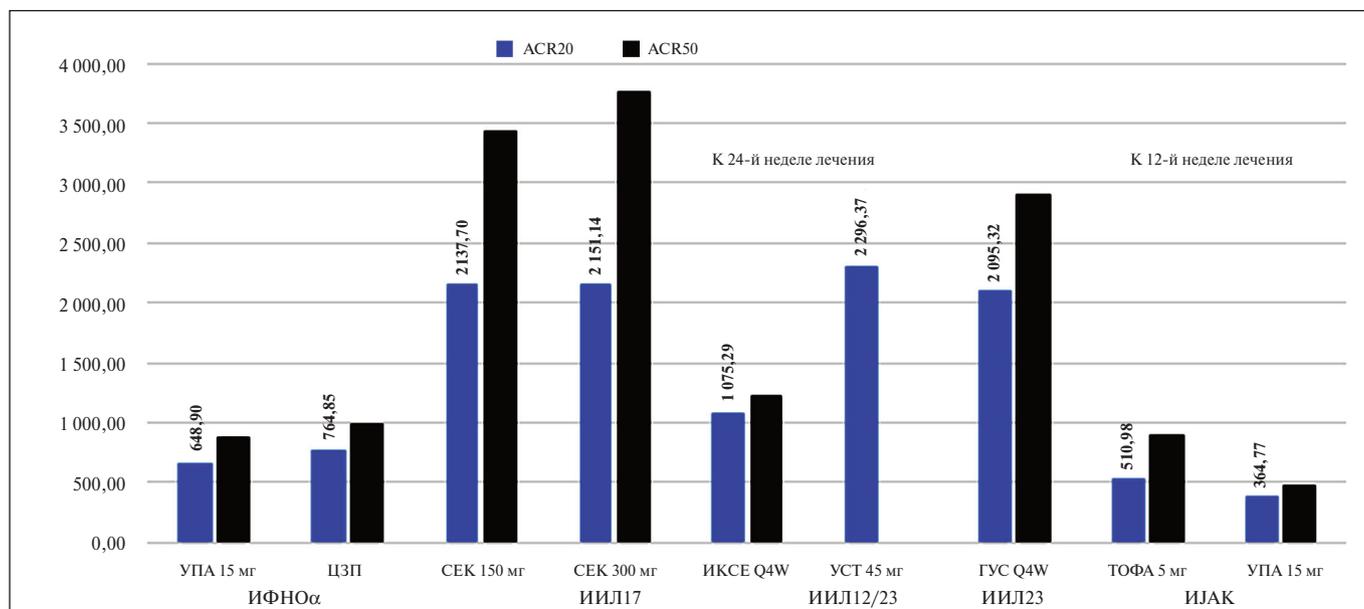


Рис. 6. Показатель CpR для альтернативных вариантов лечения пациентов с ПсА, ранее получавших ГИБП, тыс. руб.
Fig. 6. CpR indicator for alternative treatment options for patients with PsA who previously received bDMARDs, thousand rubles

явлено различий между ГИБП и тсБПВП по частоте достижения ответа по ACR20/50/70 при лечении ПсА. По данным исследования, к 24-й неделе терапии наименьшими затратами на достижение ACR20/50/70 у биоинновационных пациентов и ACR20/50 у больных, имевших опыт использования ГИБП, характеризовались АДА, УПА и СЕК 150 мг. Низкое значение CpR определялось при применении АДА 40 мг и УПА 15 мг у пациентов с ПсА, ранее не получавших ГИБП. Среди иИЛ наименьший показатель CpR получен для СЕК 150 мг. К 12-й неделе лечения значение CpR для ТОФА 5 мг было выше по сравнению с таковым для УПА 15 мг. Показатели СтР по достижению ACR20/50 у больных, ранее применявших ГИБП, были ниже у УПА 15 мг и ЦЗП по сравнению с другими ЛП.

Хотя исследование проведено с позиции системы здравоохранения, в расчетах не учитывались расходы на сопутствующую терапию и посещение специалистов в амбулаторном звене, что является ограничением данной работы. В то же время, принимая во внимание стоимость традиционных БПВП и утвержденных нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий на амбулаторном этапе, можно предположить, что существенного влияния на полученные ре-

зультаты это не оказало. При проведении клинико-экономической оценки также было принято допущение, что показатели эффективности для биоаналогов сопоставимы с эффективностью оригинальных ЛП.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование демонстрирует клинико-экономическую целесообразность внедрения различных опций лечения ПсА с использованием ГИБП и иЖАК в реальную практику. Как показывают результаты исследования, применение оригинальных препаратов не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента.

В настоящее время объективный выбор оптимальных подходов к лечению существенно затруднен из-за малого числа прямых сравнительных исследований различных ГИБП и иЖАК между собой. Результаты СО и МА, СМА не всегда могут дать убедительный ответ на вопрос о наличии значимых преимуществ у одних препаратов перед другими вследствие имеющихся различий в дизайне РКИ и характеристиках включенных в них пациентов. В отсутствие прямых сравнений важную информацию об относительной эффективности и безопасности альтернативных методов лечения РЗ, в частности ПсА, позволяет получить реальная клиническая практика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. Лиля АМ, Древалъ 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
3. 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.)].
4. 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.
5. 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.
6. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12(2):22-35.
- [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
7. <http://www.prisma-statement.org/PRISMA-Statement/FlowDiagram>
8. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
9. PRISMA Flow Diagram URL: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
10. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306.
11. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1115-25. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13.
12. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
13. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
14. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 15;20(1):47. doi: 10.1186/s13075-018-1551-x.
15. Mease P, van der Heijde D, Landewe R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):890-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212687. Epub 2018 Mar 17.
16. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
17. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
18. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
19. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655. Epub 2014 Jan 30.
20. Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697. Epub 2013 Aug 13.
21. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.
22. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;80(3):312-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870. Epub ahead of print.
23. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709. Epub 2016 Aug 23.
24. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2317-27. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0. Epub 2017 May 24.
25. https://handbook-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
26. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.05.2022/13.08.2022/19.08.2022

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>

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

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

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

Особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных артериитом Такаясу

Койлубаева Г.М.¹, Болотбекова А.М.¹, Егорова О.Н.², Туратбекова А.Т.¹,
Тарасова Г.М.², Суйунбай кызы Г.¹, Чукубаев М.А.¹, Турдукулов З.Э.¹, Усупбаева Д.А.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3;

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

Трудности своевременной верификации артериита Такаясу (АТ) обусловлены отсутствием высокочувствительных и специфических методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Цель исследования — анализ клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных АТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 больных с достоверным диагнозом АТ, находившихся на стационарном лечении и наблюдавшихся амбулаторно в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова с января 2011 по апрель 2022 г. Обследование больных с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов проводилось 1 раз в 2 года. Срок наблюдения составил у 45 (60%) пациентов 1–5 лет и у остальных 30 (40%) 6–15 лет. Всем пациентам проведены клиническое и стандартное лабораторное обследование с определением уровня СРБ и интерлейкина 6, а также ультразвуковая доплерография периферических артерий в режиме цветового доплеровского картирования и мультиспиральная компьютерная томография-панаортография.

Результаты и обсуждение. В основном выявлялось поражение общих сонных (85,33%) и подключичных (84%) артерий. Вовлечение брюшной аорты отмечалось у 60% больных и в 100% случаев сопровождалось стенозом почечных артерий. Клиническая картина заболевания была представлена преимущественно кардиальной патологией в виде артериальной гипертензии (84%) и аортальной регургитации (68%) с развитием декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у 15% больных. При динамическом наблюдении значимого улучшения течения болезни, клинических симптомов, уменьшения выраженности сосудистых изменений не выявлено, за исключением снижения клинической активности АТ ($p < 0,05$) у трети больных (37,4%).

Заключение. Тяжесть клинических проявлений и течения АТ в киргизской когорте была обусловлена сердечно-сосудистой патологией. Как показало динамическое наблюдение, отсутствие значимого улучшения в течении болезни во многом было связано с большой длительностью хронического воспаления, поздней диагностикой, развитием необратимых стенозированных, окклюзионных и аневризматических изменений, а также с тем, что больные не получали адекватную патогенетическую терапию в дебюте заболевания.

Ключевые слова: артериит Такаясу; активность; аневризма; мониторинг; стеноз; окклюзия; ультразвуковая доплерография; томография.

Контакты: Гулазык Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ, Егорова ОН и др. Особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных артериитом Такаясу. Современная ревматология. 2022;16(5):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-38-45

Clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with Takayasu's arteritis

Koilubaeva G.M.¹, Bolotbekova A.M.¹, Egorova O.N.², Turatbekova A.T.¹,
Tarasova G.M.², Suyunbai kyzy G.¹, Chukubaev M.A.¹, Turdukulov Z.E.¹, Usupbaeva D.A.¹

¹National Center for Cardiology and Therapy named after acad. Mirsaida Mirrakhimova, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹3, Togoloka Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Lack of highly sensitive and specific methods of laboratory and instrumental diagnostics leads to difficulties in timely verification of Takayasu's arteritis (AT).

Objective: to analyze the clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with AT. **Patients and methods.** The study included 75 patients with a reliable diagnosis of AT, who were hospitalized and observed on an outpatient basis at the clinic of the National Center for Cardiology and Therapy named after acad. Mirsaida Mirrakhimova from January 2011 to April 2022. Patients were examined using clinical, laboratory and instrumental methods once every 2 years. The follow-up period was 1–5 years in 45 (60%) patients and 6–15 years in the remaining 30 (40%) patients. All patients underwent a clinical and standard laboratory work-up with CRP and interleukin 6 levels assessment, as well as ultrasound Dopplerography of peripheral arteries in the color Doppler mapping mode and multislice computed tomography-panaortography.

Results and discussion. Lesions of the common carotid (85.33%) and subclavian (84%) arteries were detected more often. Involvement of the abdominal aorta was noted in 60% of patients and was accompanied by stenosis of the renal arteries in 100% of cases. The clinical picture of the disease was mainly represented by cardiac pathology in the form of arterial hypertension (84%) and aortic regurgitation (68%) with the development of decompensated chronic heart failure in 15% of patients. During the dynamic observation, significant improvement in the course of the disease, clinical symptoms, decrease in the severity of vascular changes were not revealed, with the exception of a decrease in the clinical activity of AT ($p < 0.05$) in one third of patients (37.4%).

Conclusion. The severity of clinical manifestations and the course of AT in the Kyrgyz cohort was due to cardiovascular pathology. As dynamic observation showed, the lack of significant improvement in the course of the disease was largely due to the long duration of chronic inflammation, late diagnosis, development of irreversible stenotic, occlusive and aneurysmal changes, as well as the fact that patients did not receive adequate pathogenetic therapy at the onset of the disease.

Keywords: Takayasu's arteritis; activity; aneurysm; monitoring; stenosis; occlusion; ultrasonic dopplerography; tomography.

Contact: Gulazyk Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Bolotbekova AM, Egorova ON, et al. Clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with Takayasu's arteritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-38-45

Артериит Такаясу (АТ) — идиопатический гранулематозный васкулит крупных сосудов с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. Заболевание чаще диагностируется у молодых женщин азиатского происхождения, но выявляется во всем мире. Распространенность АТ варьируется от 0,3 до 40 случаев на 1 млн взрослого населения [2–4].

Активное хроническое воспаление артериальной стенки при АТ приводит к стенозу, окклюзии, дилатации и/или образованию аневризмы и развитию таких серьезных осложнений, как ишемический или геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, злокачественная вазоренальная гипертензия (ВАГ), аортальная регургитация (АР) с прогрессированием симптомов застойной сердечной недостаточности [1].

Редкость АТ, его волнообразное течение, вариабельность локализаций поражения, отсутствие стандартизированных методов лабораторной и инструментальной диагностики создают дополнительные трудности для ведения больных в реальной клинической практике. После подтверждения диагноза АТ клиницисты сталкиваются с проблемами, связанными с оценкой и мониторингом активности заболевания. В большинстве случаев оценка активности болезни основывается на результатах определения рутинных маркеров острофазового ответа (СОЭ и/или СРБ). В некоторых исследованиях активность воспалительного процесса при АТ была определена только при морфологическом исследовании умерших больных и не проявлялась клинически [5]. Другие авторы показали, что состояние 58,3% пациентов с активным воспалением, выявленным при гистологическом исследовании, рассматривалось как «стойкая ремиссия», так как при рутинном лабораторном обследовании у них отмечалась нормальная СОЭ [6]. В последние годы обнаружены новые потенциальные лабораторные маркеры активности АТ, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, лептин, пентраксин 3, ферритин, матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9) и С4-протеин [7, 8]. Однако их значение для оценки активности и мониторинга течения АТ требует дальнейшего изучения [9].

В отличие от васкулитов с поражением сосудов мелкого или среднего калибра, для определения активности при АТ нельзя выполнить диагностическую биопсию крупной артерии. Поэтому в реальной клинической практике особое внимание уделяется методам инструментальной визуализации, позволяющим оценить структуру и толщину сосуда, его взаимоотношение с окружающими тканями, локализацию, степень и протяженность сосудистого поражения. Из инструментальных методов диагностики широко используются ультразвуковая доплерография (УЗДГ), позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная (МР) ангиография и мультиспиральная компьютерная томография сосудов (МСКТ-ангиография) [10–14]. Следует отметить, что в ряде случаев надежность инструментальных методов в объективизации воспаления невысока, так как не у всех пациентов с АТ при обострении развиваются анатомические признаки сосудистого поражения [1].

Отсутствие общепринятого «золотого» стандарта диагностического обследования и мониторинга АТ обуславливает необходимость поиска новых диагностически значимых и надежных показателей активности и течения болезни.

Цель исследования — анализ клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления при АТ в киргизской когорте больных

Пациенты и методы. В исследование включено 75 больных, соответствовавших диагностическим критериям АТ ACR (American College of Rheumatology) 1990 г. [15, 16], находившихся на стационарном лечении и наблюдавшихся амбулаторно в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова с января 2011 по апрель 2022 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование больных с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов проводилось 1 раз в 2 года. Длительность наблюдения у 45 (60%) пациентов составляла от 1 года до 5 лет и у остальных 30 (40%) — от 6 до 15 лет.

Таблица 1. Общая характеристика больных АТ (n=75)
Table 1. General characteristics of patients with AT (n=75)

Показатель	Значение
Возраст дебюта/возраст на момент 1-го визита, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [17; 29]/28 [24; 39]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	69 (92)/6 (8)
Национальность (киргизы/азиаты/европеоиды), n (%)	71 (94,67)/4 (5,33)/0 (0)
Длительность болезни до верификации диагноза АТ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [0,7; 9]
Длительность АТ на момент 1-го визита, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3,0; 14]
Длительность АТ на момент 2-го визита, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7,9; 16]
Анатомический тип поражения ПФА, n (%):	
I	6 (8)
II (a и b)	14 (18,66)
III	0 (0)
IV	6 (8)
V	49 (65,34)
Клиническая стадия, n (%):	
сохранного пульса	0 (0)
сосудистая	58 (77,33)
поздняя фиброзная	17 (22,67)
Клинические симптомы дебюта АТ, n (%):	
КП (лихорадка, снижение массы тела)	4 (5,33)
артрит/артралгии	10 (13,33)
миалгии	4 (5,33)
поражение ЦНС	3 (4)
головная боль и головокружение	12 (16)
обмороки	6 (8)
онемение конечностей	6 (8)
патология ССС (ВС и АГ)	30 (40,01)

Примечание. ПФА – периферическая артерия; КП – конституциональные проявления; ССС – сердечно-сосудистая система; ВС – вторичная стенокардия; АГ – артериальная гипертензия.

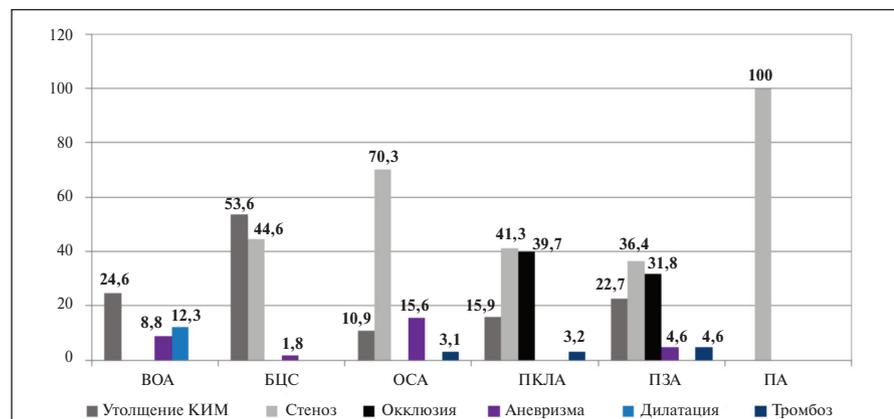


Рис. 1. Характер поражения периферического артериального русла по данным УЗДГ при 1-м визите (n=75), %¹

Fig. 1. Doppler ultrasonographic characteristics of the peripheral arteries lesions at the 1st visit (n=75), %

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное исследование с определением уровня СРБ высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом и ИЛ6 методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител на анализаторах «Иммулайт 2000 ХРi» (Siemens, США).

Активность болезни оценивали с помощью индийской шкалы клинической активности АТ – ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score), определяющей признаки системного воспаления в течение последних 3 мес. При ITAS2010 ≥2 балла, заболевание считалось активным, <2 баллов – неактивным [17].

Обязательное инструментальное обследование включало: электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ; эхокардиографию (ЭхоКГ). Определение степени недостаточности аортального (АК) и митрального клапанов по данным ЭхоКГ проводилось согласно классификации W.A. Zoghbi и соавт. [18]: незначительная регургитация – <0,3 см, умеренная – 0,3–0,44 см, выраженная ≥0,7 см. Для выявления и оценки степени стенотического поражения периферических сосудов использовались УЗДГ периферических артерий в режиме цветового доплеровского картирования, МСКТ-панаортография с контрастированием, в редких случаях – МСКТ коронарных артерий и/или коронарная ангиография. Для оценки степени сужения артериального русла при проведении МСКТ-ангиографии применялась классификация NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, 1991), согласно которой выделяют легкие (>50%), умеренные (50–69%) и выраженные (70–99%) стенозы [19, 20]. В связи с поздним внедрением (2016 г.) МСКТ-панаортография была проведена однократно 39 из 75 (52%) больных.

Для определения анатомического типа поражения сосудистого русла использовалась ангиографическая классификация R. Morigaki и соавт. [21]. Вовлечение в патологический процесс коронарных и/или легочных артерий обозначалось соответственно как С (+) или Р (+). Клиническая стадия АТ определялась по классификации R. Jefferson и соавт. [22]. Для оценки степени

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

тяжести, осложнений и прогноза заболевания применялась классификация К. Ishikawa [23].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Вид распределения количественных переменных анализировали с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, переменные с распределением, отличающимся от нормального, – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При нормальном распределении данных использовался парный t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения – кри-

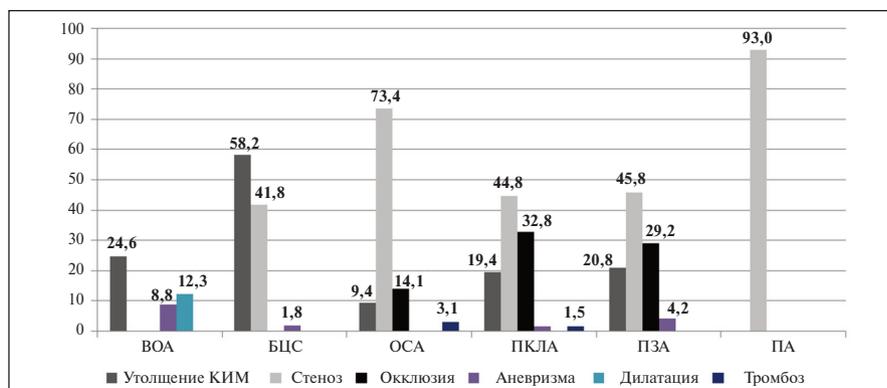


Рис. 2. Изменения артериального русла, выявленные при УЗДГ на момент последнего визита (n=75), %

Fig. 2. Changes in the arteries detected by ultrasound at the time of the last visit (n=75), %

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных проявлений и инструментальных показателей за время наблюдения (n=75)
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory manifestations and instrumental indicators during the observation period (n=75)

Показатель	1-й визит	Последний визит
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [24; 39]	31 [20; 41]
Длительность АТ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3,0; 14]	11 [7,9; 16]
Повышение лабораторных показателей активности, n (%):		
СОЭ	49 (65,33) из 75	46 (61,33) из 75
СРБ	49 (65,33) из 75	44 (58,67) из 75
ИЛ6	14 (40) из 35	11 (33,33) из 33
Степень тяжести клинических осложнений, n (%):		
0	0 (0)	0 (0)
1	9 (12) из 75	9 (12) из 75
2А	17 (22,67) из 75	14 (18,67) из 75
2В	13 (17,33) из 75	12 (16) из 75
3	36 (48) из 75	40 (53,33) из 75
Поражение ССС, n (%)		
НАК	51 (68) из 75	48 (64) из 75
минимальная	15 (29,41) из 51	8 (16,67) из 48
незначительная	16 (31,37) из 51	20 (41,67) из 48
умеренная	17 (33,33) из 51	14 (29,16) из 48
выраженная	3 (5,89) из 51	6 (12,5) из 48
АГ	63 (84) из 75	58 (77,33) из 75
ВАГ	47 (74,60) из 63	42 (72,41) из 58
НАГ	23 (48,94) из 47	27 (64,29) из 42
ВС	5 (6,67) из 75	5 (6,67) из 75
РАА	1 (1,33) из 75	1 (1,33) из 75
ДХСН	11 (14,67) из 75	10 (13,33) из 75
Миокардит	8 (10,67) из 75	8 (10,67) из 75
Тромбоз	4 (5,33) из 75	4 (5,33) из 75
ЛАГ	5 (6,67) из 75	5 (6,67) из 75
Частота поражения ПФА (по данным УЗДГ), n (%):		
брахиоцефальный ствол	56 (74,67) из 75	56 (74,67) из 75
ОСА	64 (85,33) из 75	64 (85,33) из 75
ПКЛА	63 (84) из 75	67 (89,33) из 75
ПЗА	22 (29,33) из 75	24 (32) из 75
БША и ее ветви, в том числе:	45 (60) из 75	43 (57,33) из 75
ПА	45 (100) из 45	40 (93,02) из 43
ЧС	7 (15,56) из 45	7 (16,28) из 43
ВБА	7 (15,56) из 45	8 (18,60) из 43

Примечание. НАК – недостаточность аортального клапана; РАА – расслаивающаяся аневризма аорты; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЧС – чревной ствол; ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Динамика активности АТ по шкале ITAS2010 (n=75), n (%)
Table 3. Dynamics of AT activity according to the ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score) scale (n=75), n (%)

Группа больных	ITAS2010	1-й визит	Последний визит
1-я	0–2	0	28 (37,34)
2-я	3–8	14 (18,67)	36 (48)
3-я	9–15	49 (65,33)	10 (13,33)
4-я	16–22	12 (16)	1 (1,33)

Примечание. p<0,05 для всех случаев.

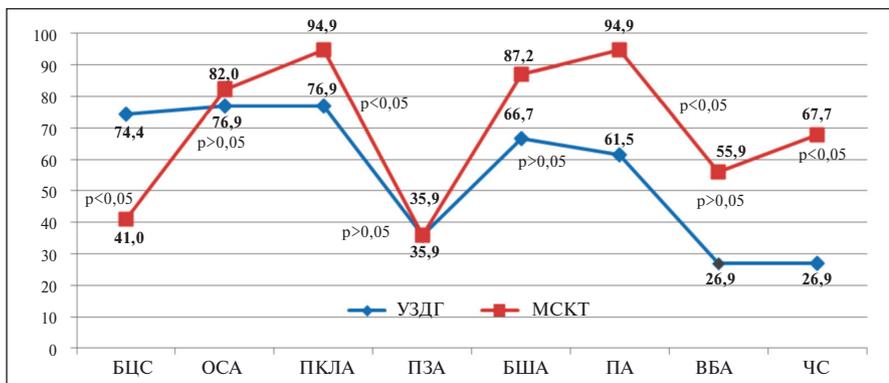


Рис. 3. Сравнительный анализ частоты поражения различных отделов артериального русла по данным УЗДГ и МСКТ при 1-м визите (n=39), %
Fig. 3. Comparative analysis of frequency of various arterial segments involvement according to ultrasound and MSCT, 1st visit data (n=39), %

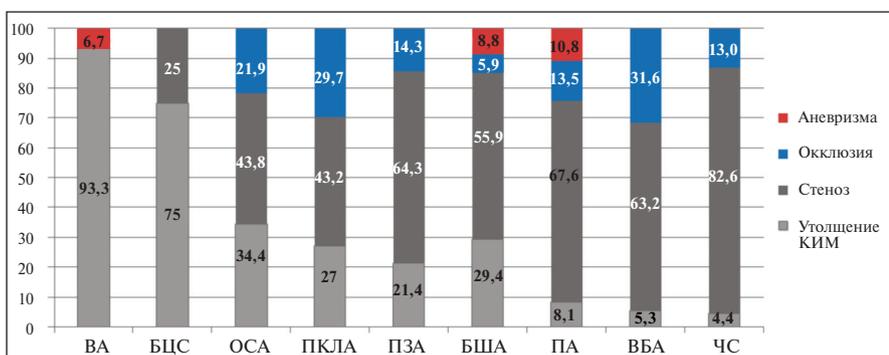


Рис. 4. Характер поражения артериального русла по данным МСКТ-панаортографии (n=39), %. ВА – восходящий отдел аорты
Fig. 4. Characteristics of arterial involvement according to MSCT pnaortography (n=39), %

терий Вилкоксона. Значимость различий между группами определялась с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты. В исследование включено 75 больных АТ. В основном это были молодые женщины (92%) киргизской национальности (94,67%), медиана возраста – 28 [24; 39] лет, длительности заболевания – 7 [3; 14] лет, возраста дебюта болезни – 22 [17; 29] года. Сроки от начала болезни до установления диагноза варьировались от 0,7 мес до 9 лет (табл. 1). У большинства больных имелись сосудистая стадия (77,33%), для которой характерны формирование выраженных стенозов и окклюзий с аневризматической трансформацией, и V-анатомический тип поражения сосудистого

русла (65,34%) с генерализованным и диффузным вовлечением всех отделов аорты.

В дебюте болезни клиническая картина была представлена преимущественно сердечно-сосудистой патологией (n=30, 40%), проявившейся АГ (n=24, 80%) и ВС (n=6, 20%). Несколько реже заболевание дебютировало поражением ЦНС (n=3, 4%) в виде транзиторной ишемической атаки (n=1), геморрагического (n=1) и ишемического инсульта (n=1). При первичном осмотре клинические проявления АТ в большей степени характеризовались кардиальной патологией с преобладанием АР (68%) вследствие дилатации фиброзного кольца, вызванной аортитом восходящего отдела аорты (ВОА), при этом превалировала умеренная и выраженная недостаточность АК (39,22%), приведшая к развитию декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ДХСН) у 14,67% больных. АГ регистрировалась в 84% случаев, у большинства больных (74,60%) отмечалась ВАГ на фоне стеноза почечных артерий (ПА), критическое сужение которых обусловило развитие неконтролируемой АГ (НАГ) почти в половине наблюдений (n=23, 48,94%).

При оценке степени тяжести осложнений и прогноза болезни по классификации К. Ishikawa [23], выявлено что ≥2 осложнения (III степень, худший прогноз) имели 48%, 1 осложнение легкой степени (2А) – 22,67%, 1 осложнение умеренной и тяжелой степени (2В) – 17,33% и неосложненное течение – 12% больных.

Наиболее часто встречалось поражение общих сонных (ОСА, n=64, 85,33%) и подключичных (ПКЛА, n=63, 84%) артерий, в основном в виде выраженного стеноза (70,31 и 41,27% соответственно). Вторым по частоте было поражение брахиоцефального ствола (БЦС), отмечавшееся у 56 (74,67%) пациентов, чаще с преобладанием утолщения комплекса интима-медиа – КИМ (53,57%), несколько реже – умеренного стеноза (44,64%). Вовлечение брюшной аорты (БША) и ее ветвей обнаружено у 45 (60%) больных и в 100% случаев сопровождалось стенотическими изменениями ПА с превалированием двустороннего стеноза (n=33, 73,33%). При первичном осмотре поражение ПФА (по данным УЗДГ) было представлено стенозом, преимущественно ПА и ОСА (в 100 и 70,31% случаев соответственно), у четверти больных – окклюзией, в основном позвоночных артерий (ПЗА) и ПКЛА (в 31,82 и 39,70% случаев соответственно). Сосудистая дилатация (12,28%) и/или аневризматическое расширение (8,78%) в большинстве случаев визуализировались в проекции ВОА (рис. 1).

Как показано на рис. 2, при динамическом наблюдении (по данным УЗДГ) определялось небольшое прогрессирование ($p > 0,05$) поражения артериального русла (усиление стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений), что, вероятно, было связано с длительным хроническим гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей, о чем свидетельствует сохранение лабораторных признаков активности (повышение СОЭ, уровня СРБ и ИЛ6), зарегистрированное во время последнего визита (табл. 2).

Существенного улучшения клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы также не наблюдалось. Частота клинических нарушений и степень сужения артериального русла сохранялись на прежнем уровне, за исключением незначительного уменьшения ($p > 0,05$) числа стенозов ПА (с 45 до 40). Так, у 5 пациентов с выраженными стенотическими изменениями ПА с рефрактерной ВАГ регистрировалось снижение артериального давления после реконструктивного хирургического вмешательства: в одном случае после аорто-аортального шунтирования БША и пластики левой ПА, в другом – после протезирования правой ПА и в остальных 3 случаях после стентирования левой ПА.

При 1-м визите высокая клиническая активность АТ по шкале ITAS2010 регистрировалась у всех пациентов. Для анализа динамики клинической активности заболевания пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от значения ITAS2010 при 1-м и последнем визитах (табл. 3). Клинические признаки активности АТ на фоне длительной патогенетической терапии отсутствовали у 37,34% больных, в то же время в 62,66% случаев активность сохранялась.

Сравнительный анализ результатов инструментальных методов диагностики сосудистого поражения (УЗДГ и МСКТ-панаортографии) проводился у 39 пациентов при однократном исследовании (рис. 3). Стенотические изменения БЦС при УЗДГ выявлялись значительно чаще, чем при МСКТ-панаортографии (соответственно в 74,36 и 41,02% случаев; $p < 0,05$), в связи с плохой визуализацией сосуда из-за артефактов в результате введения контрастного вещества через ПКЛА и верхнюю полую вену. Стенотические изменения в проекции ПЗА по данным УЗДГ и МСКТ-панаортографии обнаруживались с одинаковой частотой (соответственно в 35,90 и 35,89% наблюдений). Однако значимое стенотическое поражение в проекциях ЧС, ПКЛА и ПА при МСКТ-панаортографии визуализировалось чаще, чем при УЗДГ (в 67,65; 94,87; 94,87% и 26,92; 76,92; 61,54% случаев соответственно; $p < 0,05$).

При МСКТ-панаортографии утолщение КИМ выявлялось преимущественно в ВОА (93,33%), несколько реже – в БЦС и ОСА (75 и 34,37% соответственно, рис. 4).

Признаки выраженного стеноза преобладали в ЧС, ПА и ПЗА (82,61; 67,57 и 64,29% соответственно). Окклюзионные изменения чаще визуализировались в проекции ВБА, ПКЛА и ОСА (31,58; 29,73 и 21,88% соответственно). Истончение артериальной стенки с аневризматическим расширением встречалось редко, преимущественно в ПА, БША и ВОА (10,81; 8,82 и 6,67% соответственно).

Обсуждение. Трудности своевременной верификации диагноза АТ обусловлены отсутствием высокочувствительных и специфических методов лабораторной и инструментальной диагностики. Что касается таких общепринятых лабораторных маркеров воспаления, как СОЭ и СРБ, то они не являются

информативными в диагностике сосудистого воспаления при АТ [24]. Согласно данным L. Dagna и соавт. [25], значения СОЭ и СРБ по информативности уступают новому биомаркеру пентраксину 3, который продуцируется эндотелиальными клетками в ответ на воспалительные сигналы и считается ранним лабораторным признаком воспалительной активности при АТ [26, 27]. По сведениям других авторов, у больных с высокой активностью АТ определяется увеличение уровня альтернативных биомаркеров, таких как ИЛ6, лептин, ферритин, ММП9 и С4-протеин [7, 8]. Однако роль этих показателей в качестве потенциальных маркеров активного воспаления при АТ до конца не изучена в связи с отсутствием крупных клинических исследований, подтверждающих их практическое значение [9, 28, 29].

Как правило, клинические признаки дебюта АТ бывают неспецифическими, что является одной из главных причин его поздней диагностики [2]. Так, в настоящем исследовании сроки от появления первых симптомов болезни до ее диагностики варьировались от 7 мес до 9 лет. Поздняя диагностика АТ в нашей когорте больных, вероятно, была связана с преобладанием неспецифических симптомов дебюта болезни в виде сердечно-сосудистой патологии (40,01%), молодым возрастом пациентов (в среднем 22 года), что не позволяло заподозрить у них высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

После подтверждения диагноза возникают проблемы с определением активной и/или хронической фазы патологического процесса, так как в подавляющем большинстве случаев превалируют симптомы хронической стенотической фазы, которые являются результатом выраженной ишемии тканей вследствие прогрессирующего сужения просвета артерий [30]. У большинства наших пациентов при первичном осмотре поражение сосудов по данным УЗДГ характеризовалось стенозом, преимущественно ОСА (85,33%) и ПКЛА (84%). Большая часть больных имела стеноз ПА с высокой АГ (74,60%), рефрактерной к проводимой терапии почти в 50% случаев. Окклюзионные изменения в основном выявлялись в ПЗА (31,82%) и ПКЛА (39,70%), тогда как сосудистая дилатация (12,2%) и аневризматическое расширение (8,78%) визуализировались в ВОА.

В исследовании G.S. Kegg и соавт. [1] у пациентов с АТ, состояние которых расценивалось как ремиссия, новые ангиографические доказательства прогрессирования болезни были обнаружены в 61% случаев, хотя биопсия аорты выявила гистологические признаки продолжающегося воспаления сосудов в 44% случаев [1]. Появляется все больше данных о необходимости проведения детальной инвазивной визуализации для точного определения активности заболевания. С этой целью рекомендуется проведение МР-ангиографии [31, 32].

В нашем исследовании одним из доступных и информативных методов инструментальной визуализации сосудистого поражения была МСКТ-панаортография, основным преимуществом которой является возможность визуализации просвета артерий, в то же время она не позволяет определить наличие активного воспаления в стенке артерий [12, 33, 34]. У обследованных нами пациентов значимое стенотическое поражение при МСКТ-панаортографии в проекциях ЧС, ПКЛА и ПА выявлялось в 67,65; 94,87 и 94,87% случаев, а при УЗДГ – в 26,92; 76,92 и 61,54% соответственно. Сосудистая окклюзия при МСКТ чаще визуализировалась в ВБА (31,58%),

ПКЛА (29,73%) и ОСА (21,88%), тогда как при УЗДГ – только в ПЗА (31,82%) и ПКЛА (39,70%).

При мониторинговании пациентов с АТ большое значение придается клинической и лабораторной оценке активности процесса, а также определению выраженности стенотических изменений. Эти данные необходимы для решения вопроса о целесообразности назначения активной иммуносупрессивной терапии, так как не всегда ясно, эффективна ли иммуносупрессия на поздней стадии заболевания, и необходимо соблюдать баланс риска и пользы [35]. У наших пациентов выраженный стеноз имел место в 80% случаев, окклюзия – в 32% и аневризма – в 11% (по данным МСКТ-панаортографии). Несмотря на длительную патогенетическую терапию, наблюдалось незначительное прогрессирование стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений (по данным УЗДГ), отсутствие клинического улучшения, сохранялась высокая частота тяжелых осложнений (53,33%). Обращало на себя внимание значимое снижение клинической активности АТ ($p < 0,05$) у трети больных (37,34%), вместе с тем хроническая активность встречалась более чем у 50% пациентов, что, вероятно, было связано со стойким диффузным воспалением сосудистого русла или его отдельных сегментов.

Таким образом, отсутствие значимого улучшения в течении болезни, по-видимому, объясняется большей длитель-

ностью хронического воспаления, поздней диагностикой, развитием необратимых стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений, а также с тем, что в дебюте АТ пациенты не получали адекватную патогенетическую терапию. Это подтверждается результатами динамической оценки с применением стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Заключение. Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы:

1) Тяжесть клинических проявлений и течения АТ в киргизской когорте была обусловлена сердечно-сосудистой патологией с преобладанием АГ (84%) злокачественного течения (48,94%) и недостаточности АК (68%) с развитием ДХСН у 15% больных.

2) При динамическом наблюдении, значимое снижение клинических показателей активности АТ отмечалось у трети больных (37,34%), при этом очаги хронического гранулематозного воспаления сохранялись более чем у 50% пациентов.

3) Отсутствие значимого улучшения в течении болезни во многом вызвано большей длительностью хронического воспаления, поздними диагностикой и адекватной патогенетической терапией, которая должна назначаться в дебюте заболевания, и, как следствие, развитием необратимых стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 1;120(11):919-29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Aug;48(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153. Epub 2009 Jun 19.
- Zaldivar Villon ML, de la Rocha JA, Espinoza LR. Takayasu arteritis: recent developments. *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21: 45.
- Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S91-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88777-8.
- Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S85-90; discussion S91. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00155-7.
- Cong X, Dai S, Feng X, et al. Takayasu's arteritis: clinical features and outcomes of 125 patients in China. *Clin Rheumatol.* 2010 Sep; 29(9):973-81. doi: 10.1007/s10067-010-1496-1. Epub 2010 Jun 30.
- Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005.
- Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, et al. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin 3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr 19;57(16):1712-3. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.058.
- Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu, s arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S86-91. Epub 2011 May 11.
- Sager S, Yilmaz S, Ozhan M, et al. F-18 Fdg PET/CT findings of a patient with Takayasu arteritis before and after therapy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012 Apr;21(1):32-4. doi: 10.4274/Mirt.021896. Epub 2012 Apr 1.
- Cheng Y, Lv N, Wang Z, et al. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jan-Feb;31(1 Suppl 75):S22-7. Epub 2013 Feb 25.
- Papa M, De Cobelli F, Baldissera E, et al. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Mar;198(3):W279-84. doi: 10.2214/AJR.11.7360.
- Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Feb;27(1):107-18. doi: 10.1016/j.berh.2013.01.001.
- Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, et al. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol.* 2012 Dec;85(1020):e1282-92. doi: 10.1259/bjr/25536451.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811.
- Sharma BK, Jain S, Suri S, et al. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S141-7. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88783-3.
- Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Oct;52(10):1795-801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128. Epub 2013 Apr 16.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Apr;30(4):303-71. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007. Epub 2017 Mar 14.
- Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med.* 1991 Aug 15;325(7):445-53. doi: 10.1056/NEJM199108153250701.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1379-87.
- Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S155-63. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6.
- Jefferson R, Roberts MD. Takayasu Arteritis Differential Diagnoses. Medscape-2016. <http://emedicine.medscape.com/article/332378-differential>.

23. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease). *Circulation*. 1978 Jan;57(1):27-35. doi: 10.1161/01.cir.57.1.27.
24. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S191-4; discussion S195. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00181-8.
25. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 4;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005.
26. Moriwaiki R, Numano F. Takayasu arteritis: follow-up studies for 20 years. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:138-45. doi: 10.1007/BF01744560.
27. Cieslik P, Hrycek A. Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity*. 2012 Mar;45(2):119-28. doi: 10.3109/08916934.2011.611549. Epub 2011 Oct 11.
28. Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation*. 1996 Nov 15;94(10):2396-401. doi: 10.1161/01.cir.94.10.2396.
29. Wang H, Ma J, Wu Q, et al. Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *J Vasc Surg*. 2011 Jan;53(1):174-80. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.173. Epub 2010 Sep 15.
30. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):1000-9. doi: 10.1002/art.22404.
31. Schneeweis C, Schnackenburg B, Stuber M, et al. Delayed contrast-enhanced MRI of the coronary artery wall in takayasu arteritis. *PLoS One*. 2012;7(12):e50655. doi: 10.1371/journal.pone.0050655. Epub 2012 Dec 7.
32. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000 May;11(5):481-7. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4.
33. Eshet Y, Puzner R, Goitein O, et al. The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):132-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.002. Epub 2011 Sep 17.
34. Yadav MK. Takayasu arteritis: clinical and CT-angiography profile of 25 patients and a brief review of literature. *Indian Heart J*. 2007 Nov-Dec;59(6):468-74.
35. Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351. Epub 2008 Apr 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.07.2022/4.09.2022/7.09.2022

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.

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>
Болотбекова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>
Егорова О.Н. <http://orcid.org/00000-0002-4846-5531>
Туратбекова А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-1189-3698>
Суйунбай кызы Г. <https://orcid.org/0000-0002-3871-2324>
Чукубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5842-5066>
Турдукулов З.Э. <https://orcid.org/0000-0002-7274-264X>
Усупбаева Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-0040-4684>

Дебют воспалительной скелетно-мышечной патологии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение ингибиторами PD-1/PD-L1-пути

Колтакова А.Д.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Алексеева О.Г.¹, Феденко А.А.³, Гриднева Я.В.⁴,
Ольшанская А.С.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

³Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ⁴Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Цель исследования – описать скелетно-мышечные иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ), ассоциированные с терапией солидных опухолей ингибиторами контрольных точек (ИКТ, ингибиторы PD-1/PD-L1-пути).

Пациенты и методы. Обследовано 13 пациентов со скелетно-мышечными иНЯ, получающих терапию ИКТ. Средний возраст больных – 59±10 лет. Во всех случаях имелся гистологически верифицированный диагноз злокачественного солидного новообразования: меланома (n=5), рак почки (n=3), рак мочевого пузыря (n=2), немелкоклеточный рак легкого (n=1), рак молочной железы (n=1), рак шейки матки (n=1). Всем пациентам были назначены ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1: ниволумаб (n=6), пембролизумаб (n=3), атезолизумаб (n=3), пролголимаб (n=1). У 7 (54%) пациентов, кроме скелетно-мышечных нарушений, также выявлялись другие иНЯ: тиреодит (n=3), невралгия (n=2), сыпь (n=1), сухой синдром (n=1), гепатит (n=1). Медиана времени от начала противоопухолевой иммунотерапии (ИТ) до дебюта скелетно-мышечной патологии составила 20 [9; 48] нед.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления скелетно-мышечной патологии включали: синовит у 9 (69%) больных, теносиновит у 11 (85%), энтезит у 4 (31%), утреннюю скованность в суставах более 30 мин у 4 (31%). В 11 случаях скелетно-мышечная патология носила персистирующий характер (у 9 пациентов с артритом и 2 с периартритом) и в 2 – транзиторный. Наиболее часто поражались коленные (77%), плечевые (69%) суставы и суставы кистей (54%) с двусторонним вовлечением у 9 (69%) пациентов. Воспалительные изменения суставов были представлены моно- (n=1), олиго- (n=3) и полиартритом (n=5), в том числе с вовлечением мелких суставов кистей и/или стоп (n=5) и преимущественным поражением суставов нижних конечностей (n=3). У 3 больных с артритом в клинической картине преобладали периартикулярные изменения (у 2 пациентов с симметричным полиартритом и тяжелым теносиновитом, еще у 1 – с RS3PE-синдромом).

Тяжесть скелетно-мышечной патологии была оценена с помощью критериев токсичности CTCAE v5.0: 1-я степень установлена у 2 (15,5%), 2-я – у 9 (69%) и 3-я – у 2 (15,5%) пациентов. При лабораторном обследовании увеличение СОЭ ≥30 мм/ч (медиана – 34 [14; 42] мм/ч) выявлено у 7 из 12 (58%) больных, повышение уровня СРБ >5 мг/л (медиана – 7,2 [4,6; 12,9] мг/л) – у 7 из 10 (70%). У 7 из 10 больных обнаружен антинуклеарный фактор (Her2) в титрах: 1:160 (n=2), 1:320 (n=3), 1:640 (n=2). Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не выявлены ни в одном случае.

Терапия скелетно-мышечных иНЯ включала применение нестероидных противовоспалительных препаратов (n=10), оральных системных глюкокортикоидов – ГК (n=5), метотрексата – МТ (n=1) и гидроксихлорохина (n=5), внутрисуставное введение ГК (n=1). Пять пациентов с артритом нуждались в продолжительной терапии (медиана длительности – 12 [3; 12] мес), у 1 пациента с полиартритом и тяжелым теносиновитом противоопухолевая ИТ была прервана на время проведения курса лечения МТ.

Заключение. Показано, что скелетно-мышечные иНЯ имеют гетерогенные проявления и могут потребовать длительного лечения, а в редких случаях – и приостановки противоопухолевой терапии. Для получения более полного представления о природе и спектре скелетно-мышечных иНЯ, выделения их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, разработки алгоритма курации необходимы дополнительные исследования и тесное сотрудничество ревматологов и онкологов.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек; иммуноопосредованные нежелательные явления; иммунотерапия; онкология; ревматические осложнения; скелетно-мышечная патология.

Контакты: Анастасия Дмитриевна Колтакова; koltakova.a.d@gmail.com

Для ссылки: Колтакова АД, Лиля АМ, Алексеева ОГ и др. Дебют воспалительной скелетно-мышечной патологии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение ингибиторами PD-1/PD-L1-пути. Современная ревматология. 2022;16(5):46–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-46-52

The Debut of Inflammatory Musculoskeletal Pathology in Patients Receiving Anticancer Therapy with PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors

Koltakova A.D.¹, Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva O.G.¹, Fedenko A.A.³, Gridneva Y.V.⁴,
Olshanskaya A.S.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia, Moscow
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
³3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia; ⁴23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to describe musculoskeletal immune-mediated adverse events (iAEs) associated with the therapy of solid tumors with immune checkpoint inhibitors (ICIs, inhibitors of the PD-1/PD-L1 pathway).

Patients and methods. 13 patients receiving ICIs therapy with musculoskeletal iAEs were examined. The average age of patients was 59±10 years. All cases had a histologically verified diagnosis of a malignant solid neoplasm: melanoma (n=5), kidney cancer (n=3), bladder cancer (n=2), non-small cell lung cancer (n=1), breast cancer (n=1), cervical cancer (n=1). All patients were prescribed inhibitors of the PD-1/PD-L1 signaling pathway: nivolumab (n=6), pembrolizumab (n=3), atezolizumab (n=3), proligimab (n=1). In 7 (54%) patients, in addition to musculoskeletal disorders, other AEs were also detected: thyroiditis (n=3), neuropathy (n=2), rash (n=1), dry syndrome (n=1), hepatitis (n=1). The median time from the start of antitumor immunotherapy (IT) to the onset of musculoskeletal pathology was 20 [9; 48] weeks.

Results and discussion. Clinical manifestations of musculoskeletal pathology included: synovitis in 9 (69%) patients, tenosynovitis in 11 (85%), enthesitis in 4 (31%), morning stiffness in the joints for more than 30 minutes in 4 (31%). In 11 cases, musculoskeletal pathology was persistent (in 9 patients with arthritis and 2 with peri-arthritis) and in 2 – transient. The knee (77%), shoulder (69%) and hand (54%) joints were most frequently affected, with bilateral involvement in 9 (69%) patients. Inflammatory changes in the joints were represented by mono- (n=1), oligo- (n=3) and polyarthritis (n=5), including those involving the small joints of the hands and/or feet (n=5) and predominantly affecting the joints of the lower limbs (n=3). In 3 patients with arthritis, periarticular changes dominated in clinical picture (in 2 patients with symmetrical polyarthritis and severe tenosynovitis, in another 1 patient – with RS3PE syndrome).

The severity of musculoskeletal pathology was assessed using the CTCAE v5.0 toxicity criteria: grade 1 was documented in 2 (15.5%), grade 2 in 9 (69%), and grade 3 in 2 (15, 5%) patients. Laboratory workup revealed elevation of ESR ≥30 mm/h (median – 34 [14; 42] mm/h) in 7 out of 12 (58%) patients, elevation of CRP level >5 mg/l (median – 7.2 [4.6; 12.9] mg/l) – in 7 out of 10 (70%). In 7 out of 10 patients, antinuclear antibodies (Hep2) were detected in titers: 1:160 (n=2), 1:320 (n=3), 1:640 (n=2). Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide were not detected in any case.

Therapy for musculoskeletal AEs included non-steroidal anti-inflammatory drugs (n=10), oral systemic glucocorticoids – GC (n=5), methotrexate – MT (n=1) and hydroxychloroquine (n=5), intra-articular administration of GC (n=1). Five patients with arthritis required long-term therapy (median duration – 12 [3; 12] months), in 1 patient with polyarthritis and severe tenosynovitis, antitumor IT was interrupted for the duration of the course of MTX treatment.

Conclusion. It has been shown that musculoskeletal iAEs have heterogeneous manifestations and may require long-term treatment and in rare cases, anticancer therapy interruption. Additional studies and close cooperation between rheumatologists and oncologists are needed to obtain a more complete understanding of the nature and spectrum of musculoskeletal AEs, to identify their clinical, laboratory and instrumental features, and to develop an management of patients algorithm.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; immune-mediated adverse events; immunotherapy; oncology; rheumatic complications; musculoskeletal pathology.

Contact: Anastasia Dmitrievna Koltakova; koltakova.a.d@gmail.com

For reference: Koltakova AD, Lila AM, Alekseeva OG, et al. The Debut of Inflammatory Musculoskeletal Pathology in Patients Receiving Anticancer Therapy with PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):46–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-46-52

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) – препараты моноклональных антител, которые блокируют естественную и опухолевую тормозящую активность иммунной системы, в результате чего происходит активация Т-клеточного цитотоксического иммунного ответа. Появление ИКТ в клинической практике в 2011 г. совершило революцию в онкологии и позволило успешно лечить ранее некурабельные опухоли, а основоположники этой терапии в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии [1].

Несмотря на высокую эффективность, применение ИКТ сопряжено с развитием воспалительных иммунопосредо-

ванных нежелательных явлений (иНЯ), которые могут затрагивать различные органы и системы, включая скелетно-мышечную. Их истинная распространенность неизвестна [2].

Согласно метаанализу данных плацебо-контролируемых клинических исследований ИКТ, скелетно-мышечные иНЯ регистрировались у 9,8–12,9% пациентов [3]. В то же время некоторые авторы считают, что скелетно-мышечные иНЯ недостаточно тщательно фиксируются в клинических исследованиях и в реальной клинической практике встречаются чаще (до 22%), что потенциально делает их одними из наиболее распространенных иНЯ [4].

Таблица 1. Характеристика пациентов со скелетно-мышечными иНЯ (n=13)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	7 (54)
Средний возраст, годы, M±σ (min–max)	59±10 (43–74)
Терапия ИКТ, n (%): ингибиторы PD-1 ингибиторы PD-L1	10 (77) 3 (23)
Тип опухоли, n (%): меланома рак почки рак мочевого пузыря немелкоклеточный рак легкого рак шейки матки рак молочной железы	5 (38) 3 (23) 2 (15) 1 (8) 1 (8) 1 (8)
Другие иНЯ, n (%): тиреоидит невропатия сыпь сухой синдром гепатит	3 (23) 2 (15) 1 (8) 1 (8) 1 (8)

Принято считать, что среди скелетно-мышечных иНЯ наиболее часто наблюдаются артрит и ревматическая полимиалгия (или подобный ей синдром), реже – иммуноопосредованный миозит. Основные данные о фенотипических особенностях этих нарушений получены на ограниченных когортах пациентов, представляющих собой серии клинических случаев, а также в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях. К настоящему времени описано менее 400 подобных наблюдений [4].

Алгоритм терапии скелетно-мышечных иНЯ до конца не проработан [4]. В частности, в литературе встречаются противоречивые данные об особенностях назначения таким пациентам глюкокортикоидов (ГК), синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Остается открытым вопрос о влиянии этой терапии на эффективность противоопухолевого лечения. При этом скелетно-мышечные иНЯ, в отличие от большинства других, зачастую характеризуются затяжным течением и/или периодическими обострениями [5–7], что в ряде случаев диктует необходимость проведения длительной антиревматической терапии.

Поскольку данные литературы о скелетно-мышечных иНЯ у пациентов, получающих ИКТ, ограничены, целью настоящего исследования было описание собственного опыта работы с такими больными в серии клинических случаев.

Пациенты и методы. С января 2020 г. по июнь 2021 г. мы наблюдали 13 пациентов со скелетно-мышечными проявлениями, манифестировавшими на фоне противоопухолевой терапии ИКТ. Пациенты были отобраны в отделах лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена и онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также среди обратившихся за консультативной помощью в клинику-диагностическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой). Все больные были

старше 18 лет, имели гистологически верифицированный диагноз злокачественного солидного новообразования, чаще – меланомы (38%). На момент включения в исследование у 9 (69%) пациентов отмечался полный или частичный противоопухолевый ответ и у 4 (31%) – стабилизация опухолевого процесса. Все пациенты получали ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1: ниволумаб (n=6), пембролизумаб (n=3), атезолизумаб (n=3), пролголимаб (n=1). У 7 (54%) из них, кроме скелетно-мышечных, также выявлялись другие иНЯ, чаще всего – тиреоидит (n=3; табл. 1). Причинно-следственная связь развития скелетно-мышечных проявлений с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией согласно алгоритму Наранжо [8] в 10 (77%) случаях оценена как вероятная и в 3 (23%) – как возможная.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой.

Выявляемая скелетно-мышечная патология ранжировалась по степени тяжести, согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (НЯ) СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0. [9].

У 10 пациентов исследовали сывороточный уровень антинуклеарного фактора (АНФ, Her2) методом непрямой иммунофлюоресценции, ревматоидного фактора (РФ) нефелометрическим методом, антител к циклическому цитруллинному пептиду (АЦЦП) методом ELISA, СРБ высокочувствительным методом, у 12 пациентов определяли СОЭ по Вестергрену. У 6 больных проведено УЗИ пораженных суставов независимым экспертом.

Подробные данные об особенностях каждого случая представлены в табл. 2.

Результаты. Клинические особенности скелетно-мышечных иНЯ. Клинические проявления скелетно-мышечной патологии включали синовит у 9 (69%) больных, теносиновит/тендинит у 11 (85%), энтезит у 4 (31%), утреннюю скованность в суставах >30 мин у 4 (31%). Наиболее часто поражались коленные (77%), плечевые (69%) суставы и суставы кистей (54%), двустороннее вовлечение наблюдалось в 9 (69%) случаях (табл. 3).

У большинства пациентов (n=11) скелетно-мышечные иНЯ носили персистирующий характер и только у 2 – транзиторный. Транзиторная скелетно-мышечная патология (пациенты № 1 и 5) была представлена синовитом, теносиновитом и симметричной болью в мелких и крупных суставах, которые возникли в первые дни после первого внутривенного введения ИКТ и в обоих случаях самостоятельно купировались в течение нескольких недель. У остальных больных скелетно-мышечная патология проявлялась стойкими воспалительными изменениями суставов и внесуставных тканей.

У 9 пациентов был диагностирован артрит, в том числе у 1 – моно-, у 3 – олиго- и у 5 – полиартрит. У 5 пациентов отмечалось вовлечение мелких суставов кистей и/или стоп, а у 3 – преимущественное поражение суставов нижних конечностей. Ни в одном случае симптомы артрита не соответствовали классификационным и/или диагностическим критериям определенного ревматического заболевания.

У 3 больных в клинической картине преобладали периартикулярные изменения. У 2 из них (№ 9 и 12) отмечался симметричный полиартрит с тяжелым теносиновитом, еще у 1 пациентки (№4) – теносиновит и симметричный подуш-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика скелетно-мышечных иНЯ у отдельных пациентов
Table 2. Characteristics of musculoskeletal iAEs in selected patients

№	Пол	Возраст, годы	Скелетно-мышечные проявления и изменения, выявленные при лабораторном обследовании	Терапия иНЯ	Отмена ИТ	Исход иНЯ
1.	Женский	62	Симметричные транзиторные артралгии и синовиты. АНФ – 1/320	Нет		Регресс
2.	Женский	65	Асимметричный олигоартрит. АНФ – 1/640, СРБ – 12,5 мг/л	ГК, ГКХ, НПВП	+	Частичный регресс
3.	Женский	74	Симметричный полиартрит. АНФ – 1/640, СРБ – 21 мг/л, СОЭ – 46 мм/ч	ГК, ГКХ, НПВП	+	Регресс
4.	Женский	45	RS3PE-синдром. СОЭ – 40 мм/ч	Нет		Частичный регресс после изменения режима дозирования атезолизумаба
5.	Мужской	66	Симметричные транзиторные артралгии, теносиновит	Нет		Регресс
6.	Мужской	65	Синовит коленного сустава. СОЭ – 38 мм/ч	Бетаметазон в/с		Регресс
7.	Женский	49	Периартрит суставов нижних конечностей	НПВП локально		Регресс
8.	Мужской	47	Симметричный полиартрит. СРБ – 5,5 мг/л, СОЭ – 30 мм/ч	НПВП		Регресс
9.	Женский	43	Симметричный полиартрит с тяжелым теносиновитом. АНФ – 1/320, СРБ – 50 мг/л, СОЭ – 40 мм/ч	ГК, ГКХ, МТ, НПВП. Прерывание ИТ	+	Частичный регресс
10.	Женский	54	Асимметричный олигоартрит, плантарный фасциит. АНФ – 1/320, СРБ – 6,4 мг/л	НПВП		Частичный регресс
11.	Мужской	65	Симметричный полиартрит. СРБ – 7,9 мг/л, СОЭ – 53 мм/ч	ГК, ГКХ, НПВП	+	Регресс
12.	Мужской	58	Симметричный полиартрит с тяжелым теносиновитом. СРБ – 227 мг/л, СОЭ – 81 мм/ч	ГК, ГКХ, НПВП	+	Частичный регресс
13.	Мужской	70	Периартрит плечевых суставов. АНФ – 1/160	НПВП	+	Регресс

Примечание. RS3PE-синдром – ремиттирующий серонегативный синовит с мягким отеком; ГКХ – гидроксихлорохин; МТ – метотрексат; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИТ – иммунотерапия; в/с – внутрисуставно.

кообразный мягкий отек в области кистей, что соответствовало картине ремиттирующего серонегативного симметричного синовита с мягким отеком (RS3PE-синдром). У пациентов №7 и 13 имелись умеренные периартикулярные изменения.

Тяжесть скелетно-мышечного иНЯ по СТСАЕ v5.0. У большинства пациентов (69%) отмечалась 2-я степень тяжести скелетно-мышечного иНЯ по классификации СТСАЕ V5.0. У пациентов с полиартритом и тяжелым теносиновитом была установлена 3-я степень тяжести за счет выраженного болевого синдрома и развития функциональной недостаточности, ограничивающей в том числе самообслуживание.

Лабораторно-инструментальные особенности скелетно-мышечных иНЯ. УЗИ пораженных суставов проведено 6 пациентам с артритом, при этом во всех случаях выявлены признаки синовита (с усилением васкуляризации в синовии у пациентов № 2, 3, 9, 10) и теносиновита, которые у пациентов № 9 и 12 носили выраженный характер и преобладали над явлениями синовита.

При лабораторном обследовании увеличение СОЭ ≥ 30 мм/ч отмечено у 7 пациентов (во всех случаях до возникнове-

ния скелетно-мышечного иНЯ значения СОЭ были нормальными), уровень СРБ оказался повышен также у 7 больных. Наибольшие значения СРБ были у пациентов с полиартритом и тяжелым теносиновитом (№ 9 и 12). При иммунологическом исследовании у 7 пациентов выявлен АНФ (Her2) в титрах: 1:160 (n=2), 1:320 (n=3), 1:640 (n=2; табл. 4).

Лечение скелетно-мышечных иНЯ. Транзиторная скелетно-мышечная патология не требовала дополнительной лекарственной терапии и в обоих случаях самостоятельно купировалась в течение нескольких недель после возникновения. Остальным пациентам была назначена антиревматическая терапия: НПВП (n=9), ГК внутрь (n=5), ГК в/с (n=1) и сБПВП (n=6). Для контроля скелетно-мышечных симптомов 4 больным с персистирующими скелетно-мышечными иНЯ (№ 7, 8, 10, 13) было достаточно терапии НПВП и 1 пациенту с моноартритом (№ 6) – однократного в/с введения бетаметазона.

Пероральные системные ГК получали 5 пациентов с воспалительным артритом (№ 2, 3, 9, 11, 12), при этом 3 из них (№ 9, 11 и 12) для удовлетворительного контроля ске-

Таблица 3. Клинические особенности скелетно-мышечных иНЯ, связанных с применением ИКТ

Table 3. Clinical features of musculoskeletal AEs associated with the use of ICIs

Показатель	Значение
Время от начала противоопухолевого лечения до дебюта скелетно-мышечного иНЯ, нед, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	20 [9; 48], 1–60
Клинические проявления, n (%):	
теносиновит/тендинит	11 (85)
синовит	9 (69)
энтезит	4 (31)
утренняя скованность в суставах ≥ 30 мин	4 (31)
Симметричное распределение патологических изменений, n (%)	9 (69)
Локализация изменений, n (%):	
плечевые суставы	9 (69)
локтевые суставы	2 (15)
лучезапястные суставы	5 (38)
кисти	7 (54)
тазобедренные суставы	1 (8)
коленные суставы	10 (77)
голеностопные суставы	5 (38)
стопы	3 (23)
Степень тяжести поражения по СТСАЕ, n (%):	
1-я	2 (15,5)
2-я	9 (69)
3-я	2 (15,5)

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей
Table 4. Changes in laboratory parameters

Показатель	Результат
РФ >15 МЕ/мл, n (%)	0 (0)*
АЦЦП >5 Ед/мл, n (%)	0 (0)*
АНФ (Her2) >1/80, n (%)	7 (70)*
СОЭ ≥ 30 мм/ч, n (%)	7 (58)**
СОЭ мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	34 [14; 42], 7–81**
СРБ >5 мг/л, n (%)	7 (70)*
СРБ мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	7,2 [4,6; 12,9], 0,8–227**

Примечание. * – протестировано 10 пациентов (№1–3, 6, 8–13); ** – протестировано 12 пациентов (№1–6, 8–13).

Note. * – 10 patients tested (№1–3, 6, 8–13); ** – 12 patients were tested (№1–6, 8–13).

летно-мышечной симптоматики нуждались в дозе не менее 15–20 мг/сут в пересчете на преднизолон. Первоначально пероральные системные ГК были назначены онкологами 3 пациентам: в 2 случаях (№9 и 12) в связи со скелетно-мышечным иНЯ в дозе 30 и 45 мг/сут в пересчете на преднизолон и еще в 1 случае (№2) в дозе 125 мг/сут в связи с сенсорной полиневропатией. У всех этих больных короткий курс лечения средними или высокими дозами ГК не привел к стойкому контролю скелетно-мышечной патологии, и при снижении дозы или отмене препарата наблюдался быстрый рецидив симптоматики.

ГКХ в дозе 200–400 мг/сут был назначен всем пациентам, получающим терапию пероральными ГК. В 1 случае (№9), несмотря на проводимую терапию, отмечалось прогрессирующее течение скелетно-мышечной патологии, нарастание функциональной недостаточности, в связи с чем противо-

опухолевое лечение было прервано и проведен 3-месячный курс терапии МТ в дозе 25 мг/нед.

Эволюция скелетно-мышечных проявлений. При дальнейшем наблюдении в течение 1,5 лет у пациентов с транзиторными теносиновитом/артралгиями скелетно-мышечные проявления не рецидивировали. У 56% (n=5) больных артрит характеризовался длительным течением и требовал продолжительного лечения – медиана длительности антиревматической терапии у них составила 12 (3–12) мес.

Закончили терапию ИКТ по различным причинам 6 больных (№2, 3, 9, 11, 12, 13). В последующем полное разрешение скелетно-мышечной симптоматики произошло только у 2 пациентов.

Обсуждение. Хотя представленная нами выборка имеет очень маленький объем и гетерогенный состав, она позволяет актуализировать проблему скелетно-мышечных иНЯ, ассоциированных с противоопухолевой терапией ИКТ.

У наших больных наиболее частым скелетно-мышечным иНЯ был артрит. Мы не наблюдали ни одного пациента с проявлениями миозита, что, по-видимому, связано с его редкостью. Кроме того, в нашей группе пациентов мы не выявили ревматической полимиалгии. Хотя у 1 пациента (№13) был диагностирован двусторонний периартрит плечевых суставов, классифицировать данный случай как ревматическую полимиалгию было неправомерно.

В литературе имеются противоречивые сведения о развитии ревматической полимиалгии или подобного ей синдрома у пациентов, получающих ИКТ. По некоторым данным, это наиболее частое воспалительное скелетно-мышечное иНЯ [10]. В других публикациях такой диагноз встречается намного реже [7, 11, 12]. Также некоторые авторы ставят под сомнение тезис о превалировании ревматической полимиалгии среди скелетно-мышечных иНЯ, ссылаясь в том числе на то, что в проведенных исследованиях этот диагноз зачастую не соответствует классификационным критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ACR (American College of Rheumatology) 2012 г., в ряде случаев не наблюдается увеличения СОЭ и/или повышения уровня СРБ, причем у представленных пациентов имело место частое вовлечение других суставов, в том числе коленных и мелких суставов кистей. Более того, в некоторых работах приводилась только клиническая оценка состояния пациента, при этом выявленные нарушения, по сути, не отличались от таковых при других скелетно-мышечных иНЯ [13].

Полученные нами данные также ставят под сомнение превалирование ревматической полимиалгии среди скелетно-мышечных иНЯ. В остальном выявленные в нашем исследовании клинические, лабораторные и сонографические признаки скелетно-мышечной патологии совпали с данными других авторов [12, 14]. В частности, мы не наблюдали ни одного случая артрита, сопровождавшегося выработкой РФ и/или АЦЦП, что было ожидаемо, так как считается, что в целом экспрессия специфических аутоантител нехарактерна для иНЯ. Однако наличие у ряда пациентов АНФ требует дальнейшего изучения, в том числе в связи с возможным вовлечением В-клеточного иммунного ответа в патогенез иНЯ [15].

Как уже было отмечено, скелетно-мышечные иНЯ склонны к хронизации и сохранению активности даже после прерывания ИТ, что отличает их от других иНЯ [5, 7, 16]. При этом стандартные схемы купирования иНЯ, использующиеся в онкологии и предусматривающие назначение коротких курсов средних и высоких доз пероральных ГК, могут не привести к стойкому контролю скелетно-мышечной патологии, что мы наблюдали у 3 пациентов. К сожалению, систематических исследований терапии скелетно-мышечных иНЯ на сегодняшний день не существует. В то же время наши данные и данные других авторов демонстрируют необходимость проведения длительной антиревматической терапии у некоторых пациентов. Это указывает на важность изучения ее комбинации с противоопухолевым лечением и влияния на исходы онкологического заболевания [7].

Анализируя наш опыт и опыт других исследователей, можно заключить, что текущее понимание природы и особенностей скелетно-мышечных иНЯ не позволяет ответить на вопрос, можно ли рассматривать их как вариант идиопатических воспалительных скелетно-мышечных заболеваний или же как отдельную нозологическую единицу? Кроме того, при отсутствии специфических диагностических тестов зачастую сложно провести границу между иНЯ и паранеопластическими синдромами, которые имеют клиническое сходство с иНЯ и могут дебютировать или обостряться у пациентов, получающих ИКТ [17–19].

В известных нам исследованиях не проводилось изучения причинно-следственной связи между развитием скелетно-мышечных иНЯ и противоопухолевой терапией, и заключения о принадлежности иНЯ к иммуноопосредованным выдвигались на основании клинического суждения. Классический алгоритм Наранжо, примененный нами, после длительного наблюдения за пациентами позволил определить в большинстве случаев только вероятную причинно-следственную взаимосвязь возникновения иНЯ с терапией ИКТ.

Заключение. Таким образом, результаты нашей работы демонстрируют, что скелетно-мышечные иНЯ могут иметь широкий спектр клинических проявлений, требовать длительного лечения и в редких случаях приводить к приостановке противоопухолевой терапии. Для получения более полного представления о природе и спектре скелетно-мышечных иНЯ, выделения их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, разработки алгоритма курации необходимы дальнейшие исследования и тесное сотрудничество ревматологов и онкологов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun*. 2020 Jul 30;11(1):3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
2. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. 3rd, Shah AA. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1751-63. doi: 10.1002/acr.23177. Epub 2017 Sep 21.
3. Zhang S, Zhou Z, Wang L, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors compared with placebo in oncologic patients: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Feb 12;12:2040622320976996. doi: 10.1177/2040622320976996. eCollection 2021.
4. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23.
5. Smith MH, Bass AR. Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):362-6. doi: 10.1002/acr.23467. Epub 2018 Aug 23.
6. Calabrese L, Mariette X. Chronic inflammatory arthritis following checkpoint inhibitor therapy for cancer: game changing implications. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar;79(3):309-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216510. Epub 2020 Jan 3.
7. Chan KK, Tirpack A, Vitone G, et al. Higher Checkpoint Inhibitor Arthritis Disease Activity may be Associated With Cancer Progression: Results From an Observational Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):595-604. doi: 10.1002/acr2.11181. Epub 2020 Oct 3.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. <http://ctep.cancer.gov>
10. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer – clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):393-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257. Epub 2017 Nov 16.
11. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):284-9. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.003. Epub 2018 Jan 16.
12. Richter MD, Crowson C, Kottschade LA, et al. Rheumatic Syndromes Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort of Sixty-One Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Mar;71(3):468-75. doi: 10.1002/art.40745. Epub 2019 Jan 28.
13. Manzo C, Isetta M, Natale M, Castagna A. Identification and Classification of Polymyalgia Rheumatica (PMR) and PMR-Like Syndromes Following Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Therapy: Discussion Points and Grey Areas Emerging from a Systematic Review of Published Literature. *Medicines (Basel)*. 2020 Nov 3;7(11):68. doi: 10.3390/medicines7110068.
14. Albayda J, Dein E, Shah AA, et al. Sonographic Findings in Inflammatory Arthritis Secondary to Immune Checkpoint Inhibition: A Case Series. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Jun 12;1(5):303-7. doi: 10.1002/acr2.1026. eCollection 2019 Jul.
15. De Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, et al. Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Res*. 2019 Jan;7(1):6-11.

doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0245.

Epub 2018 Nov 13.

16. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar; 79(3):332-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109

17. Villarreal H, Dao KH. A paraneoplastic syndrome exacerbated by checkpoint inhibition therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Oct 12;34(1):124-5. doi: 10.1080/08998280.2020.1824962.

18. Shibata C, Kato J, Toda N, et al. Paraneoplastic dermatomyositis appearing after nivolumab therapy for gastric cancer: a case re-

port. *J Med Case Rep*. 2019 Jun 2;13(1):168.

doi: 10.1186/s13256-019-2105-9.

19. Estenaga A, Rodriguez-Garijo N, Tomas-Velazquez A, et al. Immunotherapy-intensified paraneoplastic dermatomyositis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;88(1):93-6. doi:10.25259/IJDVL_1306_20

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.06.2022/29.07.2022/2.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № АААА-А19-119021190148-3.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №АААА-А19-119021190148-3.

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.

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>

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

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

Феденко А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Гриднева Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Ольшанская А.С. <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

Физическая активность и композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом

Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В.,
Никитинская О.А.

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

Цель исследования – оценить физическую активность (ФА) и ее связь с композиционным составом тела у больных ревматоидным артритом (РА).

Пациенты и методы. В исследование включено 93 женщины с РА. Проводились опрос по унифицированной анкете, антропометрические измерения, лабораторное обследование и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки композиционного состава тела и минеральной плотности кости. Уровень ФА определялся по Международному опроснику физической активности (IPAQ).

Результаты и обсуждение. Опрос по IPAQ показал, что 46 (49,5%), 41 (44,1%) и 6 (6,4%) пациенток имели высокий, умеренный и низкий уровень ФА соответственно. Пациентки не различались по клинико-anamnestическим и лабораторно-инструментальным данным в зависимости от уровня ФА. Обнаружены корреляции суммарных энергетических затрат по IPAQ с суточным потреблением кальция с пищей ($r=0,26$, $p=0,012$), окружностью плеча ($r=0,22$, $p=0,042$) и длительностью постменопаузы ($r=-0,27$, $p=0,016$). Выявлена взаимосвязь саркопенического фенотипа (СФ) с временем интенсивной физической нагрузки <15 мин в день (отношение шансов, ОШ 6,31; 95% доверительный интервал, ДИ 1,75–22,71; $p=0,004$), частотой занятий с умеренной физической нагрузкой и пеших прогулок <4 раз в неделю (ОШ 4,09; 95% ДИ 1,16–14,47; $p=0,027$ и ОШ 4,73; 95% ДИ 1,24–18,07; $p=0,021$ соответственно), наличием остеопороза – ОП (ОШ 9,41; 95% ДИ 2,73–32,47; $p<0,001$). Риск ожирения увеличивался при интенсивной физической нагрузке <15 мин в день (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,11–8,29; $p=0,029$). Остеопоротический фенотип (ОПФ) ассоциировался с возрастом пациенток (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,05–1,19; $p=0,001$) и наличием СФ (ОШ 8,97; 95% ДИ 2,39–33,60; $p=0,001$).

Заключение. Половина больных имела средний и низкий уровень ФА, не зависевший от возраста, длительности и активности РА. СФ ассоциировался с недостаточной ФА и наличием ОП. Ожирение также связано с недостатком ФА, а ОПФ – с возрастом и наличием СФ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; композиционный состав тела; фенотипы состава тела; физическая активность; саркопения; остеопороз; ожирение; физическая нагрузка.

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская; olgavdobr@mail.ru

Для ссылки: Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Феклистов АЮ и др. Физическая активность и композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(5):53–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-53-59

Physical activity and body composition in patients with rheumatoid arthritis

Dobrovolskaya O. V., Toroptsova N. V., Feklistov A. Yu., Demin N. V., Nikitinskaya O. A.

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

Objective: to evaluate physical activity (PA) and its relationship with body composition in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Patients and methods. The study included 93 women with RA. A standardized questionnaire survey, anthropometric measurements, laboratory work up, and dual-energy x-ray absorptiometry were conducted to assess body composition and bone mineral density. The level of PA was determined using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

Results and discussion. The IPAQ survey showed that 46 (49.5%), 41 (44.1%) and 6 (6.4%) patients had high, moderate and low levels of PA, respectively. The patients did not differ in clinical and anamnesic, laboratory and instrumental data depending on the level of PA. Correlations were found between total energy expenditure by IPAQ and daily food calcium intake ($r=0.26$, $p=0.012$), shoulder circumference ($r=0.22$, $p=0.042$) and postmenopausal duration ($r=-0.27$, $p=0.016$). The relationship between the sarcopenic phenotype (SP) and the time of vigorous physical activity less than 15 minutes per day was revealed (odds ratio, OR 6.31; 95% confidence interval, CI 1.75–22.71; $p=0.004$), between the frequency of moderate physical exercise and walking less than 4 times a week (OR 4.09; 95% CI 1.16–14.47; $p=0.027$ and OR 4.73; 95% CI 1.24–18.07; $p=0.021$, respectively), the presence of osteoporosis – OD (OR 9.41; 95% CI 2.73–32.47; $p<0.001$). The risk of obesity increased with vigorous exercise less than 15 minutes per day (OR 3.03; 95% CI 1.11–8.29; $p=0.029$). The osteoporotic phenotype (OPP) was associated with patient age (OR 1.12; 95% CI 1.05–1.19; $p=0.001$) and the presence of SP (OR 8.97; 95% CI 2.39–33.60; $p=0.001$).

Conclusion. Half of the patients had moderate and low level of PA, independent of age, RA duration and activity. SP was associated with insufficient PA and the presence of OPP. Obesity is also associated with lack of PA, while OPP is associated with age and the presence of SP.

Keywords: *rheumatoid arthritis; body composition; body composition phenotypes; physical activity; sarcopenia; osteoporosis; obesity; exercise stress.*

Contact: *Olga Valerievna Dobrovolskaya; olgavdobr@mail.ru*

For reference: *Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Feklistov AYu, et al. Physical activity and body composition in patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(5):53–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-53-59*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, для которого наряду с эрозивным артритом и поражением внутренних органов характерны такие изменения композиционного состава тела, как снижение костной и мышечной массы и увеличение жировой массы [1, 2], что проявляется остеопорозом (ОП), саркопенией (СП), ожирением, а также различными их комбинациями. Показано, что изменения состава тела характерны уже для ранней стадии РА [3]. Прогрессирование заболевания может усугублять дисбаланс костной, мышечной и жировой массы по разным причинам – от приема отдельных лекарственных препаратов [4, 5] до нарушения функции суставов со снижением физической активности (ФА) вследствие ограничения подвижности.

ФА – это любое движение тела человека (а не только специальные упражнения или спортивные занятия), которое происходит за счет сокращения скелетных мышц и приводит к расходованию энергии [6]. ФА может складываться из различных видов спортивных занятий, специальных упражнений, а также повседневной бытовой деятельности, сопровождающихся физической нагрузкой различной интенсивности, которая определяется по увеличению частоты дыхания или сердечных сокращений, по изменению артериального давления. Для пациентов с той или иной патологией более приемлемыми могут быть разные способы оценки интенсивности физической нагрузки. Измерение уровня ФА в целом осуществляется субъективным и объективным методами, которые различаются по способу сбора данных. Субъективный метод подразумевает использование специальных опросников, что, безусловно, просто, недорого и подходит для больших выборок. Примером является Международный опросник физической активности (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ), с помощью которого проводятся исследования как в общей популяции, так и у пациентов с различными заболеваниями. Анализ результатов, полученных с помощью опросника IPAQ, показал, что у лиц без ревматических заболеваний (РЗ) с низким уровнем ФА чаще встречались СП, ожирение и ОП, тогда как у обследованных с умеренным и высоким ее уровнем – более высокие значения индекса аппендикулярной мышечной массы (ИАММ) и показатели физической работоспособности [7–9].

Цель исследования – оценка ФА и ее связи с композиционным составом тела у больных РА.

Пациенты и методы. В одномоментное исследование включены больные с достоверным РА, соответствовавшие критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.

Критерии включения: возраст 40 лет и старше, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: асептический некроз головки бедренной или плечевой кости, мышечков большеберцовой кости, наличие эндопротеза тазобедренного, коленного, плечевого суставов, сопутствующие хронические заболевания, сопровождающиеся органной недостаточностью высокой степени или в стадии декомпенсации, а также с доказанным отрицательным влиянием на костную и мышечную ткань

(сахарный диабет, первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз, хронические активные заболевания печени и почек, онкологические заболевания в анамнезе и в настоящее время, кроме лиц, снятых с диспансерного наблюдения по истечении установленного срока).

Уровень ФА определялся с использованием опросника IPAQ, включавшего три блока вопросов о различных видах физической нагрузки: интенсивной физической нагрузке (ИФН), т. е. нагрузке в течение >10 мин, приводящей к значительному усилению и учащению дыхания (например, плавание, езда на велосипеде, силовые упражнения); умеренной физической нагрузке (УФН) – нагрузке >10 мин, приводящей к небольшому усилению дыхания (например, занятия лечебной физкультурой, работа по дому, связанная с передвижениями и переносом нетяжелых вещей); ходьбе. Калькулятор IPAQ доступен для скачивания в открытом доступе [10]. В зависимости от возраста, массы тела, частоты и времени занятий с различной физической нагрузкой автоматически рассчитывается уровень ФА (высокий, средний или низкий).

Всех больных опрашивали по оригинальной унифицированной анкете, проводили антропометрические измерения и лабораторное обследование. Композиционный состав тела и минеральную плотность кости (МПК) оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray Absorptiometry – DXA, Lunar, GE, USA). Рассчитывали аппендикулярную мышечную массу (АММ) и ИАММ, представляющий собой отношение суммы тощей (безжировой) мышечной массы верхних и нижних конечностей к росту в квадрате (кг/м²). Аналогично вычисляли аппендикулярную жировую массу (АЖМ) и индекс аппендикулярной жировой массы (ИАЖМ). Кроме того, оценивали общую жировую массу (ОЖМ), при ОЖМ ≥35% диагностировали ожирение. МПК определяли в стандартных областях измерения: поясничном отделе позвоночника (L_{1–4}), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом.

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

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica for Windows 12.0 (StatSoft Inc., USA). Количественные данные проанализированы по критерию Шапиро–Уилка: большинство оцениваемых показателей не соответствовали закону нормального распределения и представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Также данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения результатов использовали U-тест Манна–Уитни, тест Фридмана и критерий χ^2 . Проводили корреляционный анализ по Спирмену и логистический регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 93 женщины, медиана возраста – 60,0 [51,0; 67,0] лет, длительности РА – 9,0 [6,0; 20,0] лет и DAS28 – 5,1 [4,4; 5,8] балла (табл. 1).

При использовании опросника IPAQ было показано, что 46 (49,5%) больных имели высокий, 41 (44,1%) – умеренный и 6 (6,4%) – низкий уровень ФА. Сравнение пациенток с РА в зависимости от уровня ФА не выявило различий по клинико-anamnestическим и лабораторно-инструментальным данным. Группы были сопоставимы по возрасту, доле женщин в постменопаузальном периоде и его длительности, антропометрическим показателям, длительности РА, показателям активности заболевания, компонентам состава тела и качеству жизни (табл. 2). При парных сравнениях отдельных признаков выявлено, что пациентки с низким уровнем ФА были старше, чем женщины с умеренным и высоким ее уровнем ($p=0,046$ и $p=0,048$ соответственно), а по всем остальным параметрам различий не обнаружено.

При корреляционном анализе установлены прямая корреляция суммарного уровня энергетических затрат по IPAQ с суточным потреблением кальция с пищей ($r=0,26$, $p=0,012$) и окружностью плеча недоминантной руки ($r=0,22$, $p=0,042$), а также обратная корреляция с длительностью постменопаузы ($r=-0,27$, $p=0,016$). Не выявлено связи с лабораторными данными, компонентами состава тела, а также окружностью голени, ОТ и ОБ ($p>0,05$).

При сравнении показателей ФА в группах пациенток с различными основными фенотипами оказалось, что при наличии саркопенического фенотипа (СФ) женщины реже сообщали об ИФН ($p=0,035$) и, соответственно, у них было меньше энергетических затрат, связанных с этим видом нагрузки ($p=0,033$). При наличии ожирения по данным DXA средняя частота и время занятий с ИФН были значимо меньше, чем у лиц с ОЖМ $<35\%$. Не выявлено различий по показателям ИФН у женщин в зависимости от наличия остеопоротического фенотипа (ОПФ) состава тела по сравнению с лицами без ОП (табл. 3).

Не установлено ассоциаций между занятиями с УФН и всеми обсуждаемыми фенотипическими вариантами состава тела. В то же время обнаружено значимое различие между пациентками с СФ и нормальной мышечной массой по времени, затрачиваемому на пешие прогулки (см. табл. 3).

Для выявления факторов, влияющих на наличие того или иного фенотипа состава тела, был проведен логистический регрессионный анализ. При одновариантном анализе оказалось, что СФ ассоциировался с ИФН <15 минут в день (отношение шансов, ОШ 3,35; 95% доверительный интервал, ДИ 1,21–9,25; $p=0,018$), с частотой занятий с такой нагрузкой <2 раз в неделю (ОШ 4,15; 95% ДИ 1,37–12,55; $p=0,011$), с частотой пеших прогулок <4 раз в неделю (ОШ 3,28; 95% ДИ 1,08–9,96; $p=0,033$), а также с наличием ОП (ОШ 6,12; 95% ДИ 2,20–17,04; $p<0,05$). При многофакторном анализе

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование (n=93)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=93)

Параметр	Значение
Возраст, годы	60,0 [51,0; 67,0]
ИМТ, кг/м ²	26,4 [22,9; 29,7]
Женщины в постменопаузе, n (%)	79 (84,9)
Возраст наступления менопаузы, годы	50,0 [46,0; 52,0]
Длительность постменопаузы, годы	12,0 [5,0; 19,0]
Длительность РА, годы	9,0 [6,0; 20,0]
СОЭ, мм/ч	22,0 [13,0; 40,0]
СРБ, мг/л	7,5 [1,3; 21,4]
DAS28, баллы	5,1 [4,4; 5,8]
Лечение ГК >3 мес, n (%)	55 (59,1)
Длительность лечения ГК, годы	5,0 [1,7; 9,0]
Суточная доза ГК за год, предшествовавший опросу, мг (в преднизолоновом эквиваленте)	5,0 [1,9; 10,0]
БПВП, n (%)	69 (74,2)
ГИБП, n (%)	33 (35,5)
Переломы в анамнезе, n (%)	24 (25,8)
Суточное потребление кальция с пищей, мг	585,7 [475,0; 831,0]
Нутритивный статус по MNA, баллы	24,5 [22,5; 26,0]

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. ИМТ – индекс массы тела; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты. MNA – Mini Nutritional Assessment (мини-опросник нутриционного статуса).

выявлена взаимосвязь СФ с временем занятий с ИФН <15 минут в день (ОШ 6,31; 95% ДИ 1,75–22,71; $p=0,004$), с частотой занятий с УФН и пеших прогулок <4 раз в неделю (ОШ 4,09; 95% ДИ 1,16–14,47; $p=0,027$ и ОШ 4,73; 95% ДИ 1,24–18,07; $p=0,021$ соответственно), с наличием ОП (ОШ 9,41; 95% ДИ 2,73–32,47; $p<0,001$). У больных РА отсутствовала ассоциация между СФ и возрастом по данным как однофакторного, так и многофакторного анализа ($p>0,05$).

Риск ожирения у пациенток с РА увеличивался в 3 раза при ИФН <15 минут в день (ОШ 3,04; 95% ДИ 1,19–7,82; $p=0,019$). При многофакторном регрессионном анализе также подтверждена связь с ИФН <15 минут в день (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,11–8,29; $p=0,029$). Не выявлено связи ожирения с другими показателями физической нагрузки, а также с возрастом, наличием ОП и СП ($p>0,05$).

Не было установлено взаимосвязи ОПФ с типом физической нагрузки, пешими прогулками и энергетическими затратами. Выявлена ассоциация только с возрастом пациенток (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,05–1,19; $p=0,001$) и наличием СФ (ОШ 8,97; 95% ДИ 2,39–33,60; $p=0,001$).

Обсуждение. Оценка ФА таким субъективным методом, как опросник IPAQ, в нашей выборке показала, что достаточно большое количество пациенток (49,5%) имели ее высокий уровень. Необходимо отметить, что данные разных авторов, определявших ФА по IPAQ, в значительной мере различаются. Так, в исследованиях, проведенных в Германии и Великобритании, результаты оказались противоположными: в первом случае высокую ФА имели 24% больных РА, умеренную – 37%, низкую – 39%, а во втором – 38,6; 36,9 и 24,5% соот-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациенток с РА в зависимости от уровня ФА по IPAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
 Table 2. Comparative characteristics of patients with RA depending on the level of PA according to IPAQ, Me [25th; 75th percentile]

Параметр	ФА		
	низкая (n=6)	умеренная (n=41)	высокая (n=46)
Возраст, годы	68,5 [61,0; 73,0]	59,0 [50,0; 65,0]	60,0 [51,0; 66,0]
Пациентки в постменопаузе, n (%)	6 (100)	35 (85,4)	38 (82,6)
Возраст наступления менопаузы, годы	52,0 [50,0; 54,0]	48,0 [45,0; 51,0]	50,0 [48,0; 52,0]
Длительность постменопаузы, годы	16,5 [9,0; 24,0]	11,0 [7,0; 22,0]	10,5 [4,0; 19,0]
Длительность РА, годы	7,0 [7,0; 20,0]	11,0 [7,0; 22,0]	8,0 [5,0; 11,0]
Лабораторные показатели:			
СОЭ, мм/ч	28,5 [18,0; 65,0]	22,5 [13,0; 42,0]	22,0 [15,0; 35,0]
СРБ, мг/л	11,3 [2,4; 38,7]	8,7 [2,5; 22,0]	4,4 [1,1; 17,5]
25(OH)D, нг/мл	22,9 [18,2; 29,3]	26,0 [18,4; 32,2]	26,1 [20,4; 33,9]
DAS28, баллы	5,55 [3,90; 6,29]	5,02 [4,36; 5,62]	5,15 [4,48; 5,80]
ИМТ, кг/м ²	26,3 [23,4; 36,5]	26,8 [22,9; 30,3]	26,0 [22,6; 28,7]
Окружность недоминантных конечностей, см:			
плечо	29,5 [22,5; 33,0]	28,5 [26,9; 32,0]	29,0 [25,5; 32,0]
голень	34,0 [31,9; 38,0]	34,4 [32,0; 37,0]	34,5 [32,0; 36,0]
ОТ, см	94,5 [74,0; 107,0]	85,5 [78,3; 93,0]	84,5 [80,0; 90,5]
ОБ, см	100,0 [97,0; 115,5]	102,0 [96,0; 108,0]	100,6 [96,0; 105,5]
ОТ/ОБ	0,84 [0,81; 0,93]	0,83 [0,77; 0,89]	0,83 [0,80; 0,89]
Компоненты состава тела:			
костный минеральный, кг	2,1 [1,8; 2,3]	1,9 [1,8; 2,3]	2,0 [1,7; 2,3]
общая мышечная масса, кг	39,7 [31,2; 41,7]	39,7 [35,9; 42,1]	39,9 [35,2; 43,0]
АММ, кг	16,1 [13,3; 17,0]	16,8 [15,0; 18,5]	16,8 [15,1; 19,1]
ИАММ, кг/м ²	6,0 [5,8; 7,1]	6,3 [5,7; 7,1]	6,5 [5,8; 7,2]
АЖМ, кг	12,5 [7,8; 19,6]	12,4 [11,2; 16,5]	11,7 [9,4; 15,0]
ИАЖМ, кг/м ²	4,6 [3,4; 8,5]	5,0 [4,4; 6,1]	4,5 [3,7; 5,8]
ОЖМ, %	42,2 [39,1; 46,3]	39,1 [35,3; 45,9]	38,5 [34,0; 43,0]
МПК, г/см ² :			
L _{1-iv}	1,092 [0,951; 1,280]	1,095 [0,882; 1,187]	1,026 [0,858; 1,176]
ШБ	0,784 [0,680; 0,814]	0,829 [0,730; 0,898]	0,822 [0,719; 0,922]
ПОБ	0,828 [0,789; 0,965]	0,847 [0,786; 0,951]	0,845 [0,733; 0,981]
Риск остеопоротических переломов по FRAX, %:			
основных локализаций	21,0 [14,0; 25,0]	15,0 [12,0; 26,0]	15,0 [11,0; 25,0]
бедра	4,6 [2,6; 5,8]	3,2 [1,2; 6,4]	2,3 [1,0; 6,7]
EQ-5D:			
индекс	0,14 [0,08; 0,62]	0,59 [0,52; 0,69]	0,52 [0,52; 0,66]
общая оценка состояния здоровья по ВАШ, мм	46 [28; 52]	57 [35; 67]	50 [42; 76]

Примечание. Приведены результаты определения риска по FRAX без включения МПК ШБ. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

ветственно [11, 12]. На наш взгляд, различия могут быть связаны с оценкой больными интенсивности физической нагрузки, которая основывалась исключительно на субъективном ощущении изменения частоты дыхания. Лица, имевшие различную исходную физическую подготовленность, могли одну и ту же нагрузку оценивать и как интенсивную, и как умеренную. Кроме того, российскими авторами показано, что одышка различной степени выраженности возникала более чем у половины больных РА, при этом ее тяжесть не коррелировала с показателями функции внешнего дыхания и газового состава крови [13]. Данный факт может подтверждать субъективность оценки интенсивности физической нагрузки с помощью опросника IPAQ. Также пациентки, находясь в стационаре, могли неверно оценивать продолжительность занятий с нагрузкой разной интенсивности,

что, возможно, помешало нам выявить связь между уровнем ФА и активностью заболевания. Y. Toyoshima и соавт. [14] получили аналогичные данные об отсутствии связи ФА, измеренной как с помощью IPAQ, так и с использованием акселерометра, с активностью РА. Напротив, V. Hernandez-Hernandez и соавт. [15], определявшие ФА и субъективным, и объективным методом, обнаружили связь между уровнем ФА и активностью РА по DAS28-СРБ, причем именно акселерометрия была чувствительна к любым изменениям активности заболевания.

Связь между составом тела и ФА также прослеживалась не во всех исследованиях, проведенных как в общей популяции, так и у больных РА. Так, R. Mohseni и соавт. [16] не выявили различий уровня ФА по IPAQ у женщин без РЗ в постменопаузе с СП и без СП. В то же время S. Davarzani и

Таблица 3. Показатели ФА у пациенток с РА и различными фенотипами
Table 3. RA indices in patients with RA and different phenotypes

Показатель	СФ		Р	Ожирение		Р	ОПФ		Р
	ИАММ <5,5 или АММ <15 кг (n=24)	ИАММ >5,5 или АММ >15 кг (n=69)		ОЖМ >35% (n=64)	ОЖМ <35% (n=29)		Т-критерий <-2,5 СО (n=33)	Т-критерий >-2,5 СО (n=60)	
ИФН: дней в неделю времени занятий с ИФН, ч/день энергетические затраты, ккал/нед	0 [0; 1] 0 [0; 0,5] 0 [0; 312,9]	2 [0; 4] 0,3 [0; 0,8] 396,9 [0; 1058,4]	0,035 >0,05 0,033	0 [0; 3] 0 [0; 0,5] 0 [0; 883,4]	2 [0; 5] 0,5 [0; 1,0] 526,4 [0; 978,7]	0,033 0,013 >0,05	1 [0; 5] 0,3 [0; 0,5] 226,8 [0; 1008,0]	1 [0; 3] 0,2 [0; 0,8] 237,3 [0; 926,4]	>0,05 >0,05 >0,05
УФН: дней в неделю времени занятий с УФН, ч/день энергетические затраты, ккал/нед	6 [3; 7] 1,0 [0,3; 1,3] 796,2 [255,5; 1988,2]	5 [3; 7] 0,8 [0,5; 1,3] 856,8 [556,5; 2162,2]	>0,05 >0,05 >0,05	5 [3; 7] 0,8 [0,5; 1,3] 877,8 [530,3; 2011,8]	5 [3; 7] 1,0 [0,3; 1,5] 779,6 [338,9; 2162,2]	>0,05 >0,05 >0,05	6 [3; 7] 1,0 [0,5; 1,3] 856,8 [613,2; 1947,8]	5 [3; 7] 0,8 [0,3; 1,3] 793,8 [348,1; 2165,2]	>0,05 >0,05 >0,05
Пешие прогулки: дней в неделю времени, ч/день энергетические затраты, ккал/нед	7 [5; 7] 0,8 [0,5; 1,3] 1576,4 [746,1; 2230,2]	6 [5; 7] 1,3 [1,0; 2,0] 1071,3 [450,5; 1879,8]	>0,05 0,002 >0,05	7 [5; 7] 0,9 [0,5; 1,5] 1341,1 [648,0; 2175,4]	6 [4; 7] 0,9 [0,6; 1,5] 970,2 [450,5; 1606,9]	>0,05 >0,05 >0,05	7 [5; 7] 1,0 [0,8; 1,5] 1004,9 [574,0; 1871,1]	6 [5; 7] 0,8 [0,5; 1,5] 1264,7 [494,7; 2175,4]	>0,05 >0,05 >0,05
Суммарные энергетические затраты, ккал/нед	2838,0 [1628,8; 4641,6]	3183,3 [1788,8; 4754,0]	>0,05	3139,3 [1831,7; 4561,5]	2844,0 [1199,6; 5150,0]	>0,05	2823,6 [1912,4; 3860,3]	3287,9 [1683,2; 4917,3]	>0,05
Уровень ФА, n (%): низкий средний высокий	2 (8,3) 10 (41,7) 12 (50,0)	4 (5,8) 31 (44,9) 34 (49,3)	>0,05	5 (7,8) 31 (48,4) 28 (43,8)	1 (3,4) 10 (34,5) 18 (62,1)	>0,05	2 (6,1) 14 (42,4) 17 (51,5)	4 (6,7) 27 (45,0) 29 (48,3)	>0,05

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

соавт. [17] в более молодой выборке общей популяции обнаружили различия в зависимости от уровня ФА по величине общей мышечной массы, АММ, ОЖМ. Эти авторы не отметили взаимосвязи уровня ФА с ИМТ, а также с показателем ОТ/ОБ. В нашей выборке женщин с РА не установлено связи между уровнем ФА и наличием СФ, ОПФ или ожирения. Однако имелись различия по отдельным параметрам, связанным с ИФН. Так, пациентки с СП отличались от лиц без СП по ее частоте и связанным с ней энергетическим затратам, а ожирение ассоциировалось с меньшим временем и частотой занятий с ИФН.

A. Stavropoulos-Kalinoglou и соавт. [18] показали, что больные РА с нормальной массой тела имели большую ФА по сравнению с лицами с избыточной массой тела или ожирением. Как и в общей популяции, у пациентов с более высоким уровнем ФА показатели жировой массы были меньше. Кроме того, в данной работе не выявлено ассоциаций между ФА и уровнем провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления. Вместе с тем А.С. Elkan и соавт. [19] не обнаружили корреляции между ФА и ОЖМ у пациентов с РА.

Интересно, что мы не выявили связи между ОПФ и ФА, хотя значимость физической нагрузки для развития ОП хорошо известна. В то же время аргентинские авторы, которые также оценивали уровень ФА по IPAQ, в группе пациентов с высоким уровнем ФА наряду с большими показателями тощей массы и более низкими показателями жировой массы обнаружили значимо более высокое содержание костного минерала и МПК во всех отделах скелета [20].

Ограничением нашего исследования являлось использование при оценке ФА только опросника IPAQ, что также обсуждалось и другими авторами, указывавшими на необходимость применения объективных методов оценки ФА в научных целях [21, 22]. Мы условно разделили пациенток на имевших тот или иной фенотип, а у ряда больных были комбинированные фенотипы состава тела, что отчасти нивелировалось при проведении многофакторного регрессионного анализа, в котором

в математическую модель каждого из фенотипов включались остальные типы композиционного состава тела в качестве кофакторов.

Заключение. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что половина больных имела средний и низкий уровень ФА, который не зависел от возраста, длительности и активности РА. Установлено, что СФ состава тела ассоциировался с недостаточным уровнем ИФН, малой частотой

занятий с УФН, небольшим временем пеших прогулок и наличием ОП. Недостаточный уровень ИФН также соотносился с ожирением, а ОПФ был связан только с возрастом и наличием СП. Наше исследование не ставит окончательную точку, а указывает на необходимость дальнейших работ с использованием более объективных методов оценки ФА для подтверждения или опровержения связи между отдельными фенотипами состава тела и ФА у больных РА.

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

1. Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2016; 10(3):41-5. [Myasoedova SE, Rubtsova OA, Myasoedova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2016;10(3):41-5. (In Russ.)].
2. Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ, et al. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1736-45. doi: 10.1093/rheumatology/kew243. Epub 2016 Jun 10.
3. Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ и др. Состав тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59(1):70-4. [Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Popkova TV, et al. Body composition in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia*. 2021;59(1):70-4. (In Russ.)].
4. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Aug;8(4):639-46. doi: 10.1002/jcsm.12189. Epub 2017 Mar 18.
5. Engvall IL, Brismar K, Hafström I, Tengstrand B. Treatment with low-dose prednisolone is associated with altered body composition but no difference in bone mineral density in rheumatoid arthritis patients: a controlled cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2011 May;40(3):161-8. doi: 10.3109/03009742.2010.523012. Epub 2010 Nov 16.
6. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985 Mar-Apr;100(2):126-31.
7. Kim GS, Im E, Rhee JH. Association of physical activity on body composition, cardio-metabolic risk factors, and prevalence of cardiovascular disease in the Korean population (from the fifth Korea national health and nutrition examination survey, 2008-2011). *BMC Public Health*. 2017 Mar 21;17(1):275. doi: 10.1186/s12889-017-4126-x.
8. Zbronska I, Medrela-Kuder E. The level of physical activity in elderly persons with overweight and obesity. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2018;69(4):369-73. doi: 10.32394/rpzh.2018.0042.
9. Kemp VL, Piber LS, Ribeiro AP. Can physical activity levels and relationships with energy expenditure change the clinical aspects of sarcopenia and perceptions of falls among elderly women? Observational cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2021 May 10;139(3):285-92. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0602.R1.0402021. eCollection 2021.
10. <https://sites.google.com/site/theipaq>
11. Beider S, Flohr S, Gehlert S, et al. Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Fatigue und Funktionskapazität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol*. 2021 Mar;80(2):113-21. doi: 10.1007/s00393-020-00830-2.
12. Law RJ, Markland DA, Jones JG, et al. Perceptions of issues relating to exercise and joint health in rheumatoid arthritis: a UK-based questionnaire study. *Musculoskeletal Care*. 2013 Sep;11(3):147-58. doi: 10.1002/msc.1037. Epub 2012 Nov 5.
13. Шеянов МВ, Сулимов ВА. Происхождение одышки и ее роль в снижении переносимости физических нагрузок у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(6):45-50. [Sheyanov MV, Sulimov VA. The origin of dyspnea and its role in the reduction of exercise endurance in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia*. 2010;48(6):45-50. (In Russ.)].
14. Toyoshima Y, Yajima N, Nemoto T, et al. Relationship between disease activity level and physical activity in rheumatoid arthritis using a triaxial accelerometer and self-reported questionnaire. *BMC Res Notes*. 2021 Jun 27; 14(1):242. doi: 10.1186/s13104-021-05666-w.
15. Hernandez-Hernandez V, Ferraz-Amaro I, Diaz-Gonzalez F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):722-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket422. Epub 2013 Dec 24.
16. Mohseni R, Aliakbar S, Abdollahi A, et al. Relationship between major dietary patterns and sarcopenia among menopausal women. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Dec;29(6):1241-8. doi: 10.1007/s40520-016-0721-4. Epub 2017 Feb 21.
17. Davarzani S, Babaei N, Ebaditabar M, et al. Associations of physical activity with cardiorespiratory fitness, muscle strength, and body composition. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;26(4):183-91. doi: 10.5114/pedm.2020.98718.
18. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, et al. What predicts obesity in patients with rheumatoid arthritis? An investigation of the interactions between lifestyle and inflammation. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Feb; 34(2):295-301. doi: 10.1038/ijo.2009.220. Epub 2009 Oct 27.
19. Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J, Hafström I. Low level of physical activity in women with rheumatoid arthritis is associated with cardiovascular risk factors but not with body fat mass – a cross sectional study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011 Jan 14;12:13. doi: 10.1186/1471-2474-12-13.
20. Saravi FD, Sayegh F. Bone mineral density and body composition of adult premenopausal women with three levels of physical activity. *J Osteoporos*. 2013;2013:953271. doi: 10.1155/2013/953271. Epub 2013 Feb 25.
21. Tierney M, Fraser A, Kennedy N. Criterion validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF) for use in patients with rheumatoid arthritis: comparison with the SenseWear Armband. *Physiotherapy*. 2015 Jun;101(2):193-7. doi: 10.1016/j.physio.2014.07.005. Epub 2014 Sep 22.
22. Xu T, Jia X, Chen S, et al. Physical activity and sleep differences between osteoarthritis, rheumatoid arthritis and non-arthritis people in China: objective versus self report comparisons. *BMC Public Health*. 2021 Oct 9;21(1):1821. doi: 10.1186/s12889-021-11837-y.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2022/19.09.2022/22.09.2022

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы № 1021051403074-2.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051403074-2.

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.

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

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

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

Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Никитинская О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Боль в спине и оценка активности анкилозирующего спондилита на фоне гестации: симптомы, отражающие обострение заболевания, и беременность

Кричевская О.А.¹, Дубинина Т.В.¹, Ильиных Е.В.¹, Глухова С.И.¹, Дёмина А.Б.¹, Андрианова И.А.¹, Куликов И.А.², Скрипкина И.Ю.²

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

²ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр», Видное

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 142700, Московская область, Видное, ул. Заводская, 17

Цель исследования — изучить динамику выраженности боли в спине и частоту ее отдельных компонентов, характеризующих воспалительный и механический ритм, на фоне гестации у женщин с анкилозирующим спондилитом (АС) и сравнить их с проявлениями дорсопатии у здоровых беременных; определить информативность BASDAI во время беременности, т. е. выявить его компоненты с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности для оценки активности АС при гестации.

Пациенты и методы. Основную группу составили 49 беременных с АС, соответствовавших модифицированному Нью-Йоркским критериям 1984 г. Средний возраст пациенток — 31,7±4,9 года, средняя продолжительность болезни — 134,4±85,8 мес. BASDAI по триместрам беременности равнялся: 2,3 [1,2; 4,4], 2,8 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,6; 4,0]. В контрольную группу вошла 51 беременная с болью в спине, связанной с гестацией, без ревматических заболеваний. Средний возраст — 28,0±4,4 года.

Интенсивность боли в спине оценивали по числовой рейтинговой шкале. Выполнен ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) каждого компонента BASDAI в каждом триместре беременности.

Результаты и обсуждение. Более 80% беременных с АС испытывали боль в спине, при этом интенсивность общей боли в спине не отличалась от таковой в контрольной группе. Ночная боль в спине с улучшением при пробуждении в основной группе имела у 70, 58 и 68,8% женщин соответственно в I–III триместрах; ее интенсивность составила 3 [1; 5], 3,5 [3; 6] и 3,4 [2; 5] соответственно; частота и выраженность ночной боли были выше, чем в контрольной группе. Количество женщин с улучшением после выполнения физических упражнений во II и III триместрах не различалось в обеих группах. Во второй половине беременности 40% больных АС отметили улучшение во время отдыха, 52,1% — усиление боли после физических упражнений; частота элементов боли механического ритма оставалась ниже, чем в контрольной группе. Значение AUC для BASDAI в I триместре составляло 0,74; AUC всех компонентов BASDAI была >0,5. Во II и III триместрах значения AUC для утомляемости и боли в спине оказались <0,5, AUC компонентов утренней скованности — >0,8.

Заключение. Подавляющее большинство женщин с АС во время беременности испытывают боль в спине, характер которой меняется во второй половине гестации. Ночная боль с улучшением при пробуждении отражает активность АС и не связана с беременностью. Наиболее высокой классификационной ценностью при беременности обладают такие компоненты BASDAI, как выраженность и длительность утренней скованности.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; активность; боль в спине; BASDAI.

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

Для ссылки: Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ и др. Боль в спине и оценка активности анкилозирующего спондилита на фоне гестации: симптомы, отражающие обострение заболевания, и беременность. Современная ревматология. 2022;16(5):60–65.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-60-65

Back pain and assessment of ankylosing spondylitis activity during gestation: symptoms reflecting exacerbation of the disease and pregnancy

Krichevskaya O.A.¹, Dubinina T.V.¹, Ilinykh E.V.¹, Gluhova S.I.¹, Demina A.B.¹, Andrianova I.A.¹, Kulikov I.A.², Skripkina I.Iu.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Vidnovsky Perinatal Center, Moscow Region, Vidnoye

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²17, Zavodskaya Street, Vidnoye 142700,

Moscow region, Russia

Objective: to study the dynamics of back pain severity and the frequency of its individual components, characterizing the inflammatory and mechanical rhythm, on the background of gestation in women with ankylosing spondylitis (AS) and compare them with manifestations of dorsopathy in healthy pregnant women; to determine the information value of BASDAI during pregnancy, i.e. to identify its components with the optimal sen-

sitivity and specificity ratio for assessing AS activity during gestation.

Patients and methods. The main group consisted of 49 pregnant women with AS who met the modified New York criteria of 1984. The average age of patients was 31.7 ± 4.9 years, the average duration of the disease was 134.4 ± 85.8 months. BASDAI for trimesters of pregnancy was: 2.3 [1.2; 4.4], 2.8 [1.4; 4.2] and 2.2 [1.6; 4.0]. The control group included 51 pregnant women with back pain associated with gestation, without rheumatic diseases. The average age was 28.0 ± 4.4 years.

The intensity of back pain was assessed on a numerical rating scale. ROC-analysis was performed with calculation of the area under the curve (AUC) of each component of BASDAI in each pregnancy trimester.

Results and discussion. More than 80% of pregnant women with AS experienced back pain, while the intensity of general back pain did not differ from that in the control group. Night back pain with improvement on awakening in the main group was present in 70%, 58% and 68.8% of women, respectively, in the I-III trimesters; its intensity was 3 [1; 5], 3.5 [3; 6] and 3.4 [2; 5] respectively; the frequency and severity of night pain were higher than in the control group. The number of women with improvement after exercise in the II and III trimesters did not differ in both groups. In the second half of pregnancy, 40% of AS patients noted improvement during rest, 52.1% – increased pain after exercise; the frequency of mechanical rhythm pain elements remained lower than in the control group. The AUC value for BASDAI in the first trimester was 0.74; AUC of all BASDAI components was >0.5 . In the II and III trimesters, the AUC values for fatigue and back pain were <0.5 , the AUC of morning stiffness components was >0.8 .

Conclusion. During pregnancy the vast majority of women with AS experience back pain, the nature of which changes in the second half of gestation. Night pain that improves on awakening reflects AS activity and is not related to pregnancy. The BASDAI components of severity and duration of morning stiffness have the highest classification value during pregnancy.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; activity; back pain; BASDAI.

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

For reference: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilinykh EV, et al. Back pain and assessment of ankylosing spondylitis activity during gestation: symptoms reflecting exacerbation of the disease and pregnancy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-60-65

Боль в спине – одно из основных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС), поэтому оценка ее выраженности включена в подсчет индексов активности данного заболевания. Однако во время беременности из-за высокой вероятности присоединения боли в спине, связанной с физиологически протекающей гестацией, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики генеза болевого синдрома [1] и корректной оценки активности АС (учет боли, обусловленной дорсопатией беременных, приводит к завышению значений индексов активности) для выбора правильной тактики терапии.

Дорсопатия беременных, диагностируемая у 25–90% женщин, представлена преимущественно болью в нижней части спины, в области тазового пояса или их сочетанием, при этом диапазон сроков беременности, в которые она впервые появляется, чрезвычайно широк – от 8 до 38 нед, но чаще это 20–28-я неделя [2]. В нашей предыдущей работе были подробно описаны причины разброса данных о частоте дорсопатии у беременных, современные представления о патогенезе боли в спине, связанной с беременностью, ее клинические проявления, в том числе возможность симуляции воспалительного ритма боли [3]. Здесь лишь отметим, что причины дорсопатии у беременных до конца неясны, основное значение придается гормональным (повышение уровня прогестерона, эстрогенов, релаксина, который способствует расслаблению связочного аппарата таза) и биомеханическим (мышечный дисбаланс, смещение центра тяжести, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, наклон таза вперед) факторам. Боль чаще носит непостоянный характер, уменьшается во время отдыха, усиливается при определенных движениях, но может возникать при длительном сидении, лежании и уменьшаться после выполнения физических упражнений. В работе М.Е. Carvalho и соавт. [4] было показано, что улучшение в покое наблюдалось только у 43,9% беременных, а у 71,2% симптомы усиливались в ночное время. Наличие элементов боли воспалительного ритма при дорсо-

патии на фоне гестации, безусловно, определяет сложность проведения дифференциальной диагностики ее генеза у женщин с аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Несмотря на актуальность данной проблемы и единство исследователей в вопросе о необходимости уточнения характера боли в спине, в литературе мы не встретили работ с подробным описанием симптомов, свойственных дорсопатии беременных, у женщин с аксСпА.

По нашим ранее опубликованным данным, более 90% женщин с АС во время беременности испытывали боль в спине с тенденцией к ее нарастанию во второй половине гестации. При этом характер боли в спине во второй половине беременности менялся: с одной стороны, увеличивалась выраженность некоторых компонентов боли воспалительного ритма (ночная боль, длительность утренней скованности), с другой – присоединялась боль механического характера и уменьшалась частота других компонентов воспалительной боли (отсутствие улучшения в покое и улучшение после выполнения физических упражнений). У 90% здоровых женщин боль чаще локализовалась в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, носила механический характер в течение всей гестации. Признаки, характеризующие воспаление (ночная боль, утренняя скованность), у беременных контрольной группы встречались в единичных случаях. Однако обращало на себя внимание то, что в III триместре практически 70% здоровых беременных отмечали улучшение после выполнения физических упражнений, что является одним из критериев воспалительной боли в спине. Также нами было показано, что у беременных как с АС, так и у здоровых женщин с жалобами на боль в спине значения BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и интенсивность боли на протяжении гестации не различались, тогда как в III триместре у здоровых женщин выраженность слабости была выше, чем у пациенток с АС, что свидетельствует о необходимости модификации индексов активности АС для использования их во время бе-

Таблица 1. Частота и выраженность боли в спине и ее отдельных компонентов у беременных основной и контрольной групп
Table 1. Frequency and severity of back pain and its individual components in pregnant women of the main and control groups

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Боль в спине, % (от общего числа пациенток группы)	84 [#]	29,4	86 [#]	45,1	97,7 [#]	64,7
Боль в спине по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	4 [3; 5]	3 [2; 5]	3 [2; 5,5]	3 [2; 5]
Дневная боль, % (от общего числа пациенток группы)	84	25,5	86	45,1	97,7	64,7
Дневная боль по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 4]	2 [2; 4]	4 [2; 5]	3 [2; 5]	3 [2; 5]	3 [2; 5]
Ночная боль, % (от общего числа пациенток с болью)	69 [#]	20	58,1 [#]	21,7	68,1 [#]	18,2
Ночная боль по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 5]	2 [2; 3]	5 [3; 6] [#]	3 [2; 4]	4 [2; 5] [#]	1 [1; 1]
Отсутствие улучшения в покое, % (от общего числа пациенток с болью)	85,7 ^{*,**,#}	13,3	69,8 [#]	8,7	55,3 [#]	9
Улучшение после выполнения физических упражнений, % (от общего числа пациенток с болью)	81 ^{*,**,#}	33,3 ^{**}	67,5	43,5	59,6	51,5
Улучшение во время отдыха, % (от общего числа пациенток с болью)	11,9 [#]	86,7 [#]	39,5 [#]	95,7 [#]	44,7 [#]	78,7
Усиление боли при обычной физической нагрузке, % (от общего числа пациенток с болью)	9,5 [#]	40 ^{*,**,#}	51,2 [#]	82,6 [#]	55,3 [#]	78,8

[#]p<0,05 при сравнении со II триместром; ^{**}p<0,05 при сравнении с III триместром; ^{*}p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

ременности [5]. Основным ограничением наших предыдущих работ была малая выборка беременных как в основной, так и в контрольной группах, что требовало продолжения исследований.

Цель исследования — изучить динамику выраженности боли в спине и частоту ее отдельных компонентов, характеризующих воспалительный и механический ритм, на фоне гестации у женщин с АС и сравнить их с проявлениями дорсопатии у здоровых беременных; определить информативность BASDAI во время беременности, т. е. выявить компоненты этого индекса с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности для оценки активности АС при гестации.

Пациенты и методы. Были сформированы две группы беременных. В основную группу для проспективного наблюдения в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в период с 2016 по 2020 г. было включено 49 беременных с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Средний возраст пациенток составил 31,7±4,9 года, средняя продолжительность болезни —

134,4±85,8 мес. Визиты к ревматологу проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности.

В анамнезе боль в спине воспалительного ритма присутствовала у всех включенных в исследование больных АС. В течение 3 мес до наступления беременности, в том числе и в месяц зачатия, боль в спине испытывали 36 (73,5%) женщин, медиана ее интенсивности по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составила 3 [2; 4,5].

Для определения активности АС использовались рекомендованные ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) BASDAI и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) [6]. Значение BASDAI увеличивалось в I триместре (2,3 [1,2; 4,4]) по сравнению с месяцем зачатия (1,4 [0,6; 3,0]; p<0,05) и не изменялось до конца гестации: 2,8 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,6; 4,0] во II и III триместрах соответственно. Имелась тенденция к увеличению активности АС по ASDAS-СРБ во второй половине беременности: 1,8 [1,6; 2,7], 2,3 [1,6; 2,9] и 2,1 [1,4; 2,6] соответственно в I–III триместрах.

Прослежено 50 беременностей, из них рождением живых детей закончились 48, медиана срока родоразрешения — 39

[38; 40] нед. Дополнительно было проанкетировано 90 беременных, не имевших в анамнезе боли в спине и артритов, независимо от их этиологии, не страдавших ревматическими заболеваниями и патологией, которая может проявляться дорсалгией. Набор беременных проводился в женской консультации и акушерском отделении патологии беременности ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр» в рамках договора о сотрудничестве с НИИР им. В.А. Насоновой. Женщины группы контроля отвечали на вопросы BASDAI и заполняли опросник боли в спине, разработанный авторами статьи, на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Опросник боли в спине включал в себя 15 вопросов, касающихся наличия или отсутствия дневной, ночной боли в спине, утренней скованности, а также отдельных компонентов боли в спине воспалительного и механического ритма и их выраженности. Боль в спине хотя бы в одном триместре имела у 51 здоровой женщины. Средний возраст беременных составил $28,0 \pm 4,4$ года. Все беременности закончились родами в среднем на $39,2 \pm 1,1$ нед гестации.

Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту и числу беременностей, которых у больных АС было 2 [1; 3], максимально – 6, а у здоровых беременных – 2 [1; 2], максимально – 3 ($p > 0,05$).

Все пациентки перед включением в исследование подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №02 от 19 января 2017 г.).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft Inc., 2014) версия 12.0 в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполняли с помощью t-критерия Стьюдента либо U-теста Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Был проведен ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) каждого компонента BASDAI в каждом триместре беременности.

Результаты

Боль в спине на фоне беременности. Частота и выраженность боли в спине и ее отдельных компонентов представлены в табл. 1. В течение гестации боль в спине имела у подавляющего большинства пациенток с АС: более чем в 80% случаев в первых двух триместрах беременности и в 98% в III триместре; при этом наблюдалась тенденция к усилению ее интенсивности в середине беременности. В основной группе боль в спине встречалась чаще, чем в контрольной, но ее выраженность была сходной.

При анализе отдельных компонентов боли воспалительного ритма было показано, что на протяжении гестации ночную боль в спине с улучшением при пробуждении испытывали не менее 60% женщин с АС с тенденцией к усилению ее выраженности во второй половине беременности. Частота и выраженность ночной боли в спине при АС была выше, чем в контрольной группе. При этом у 75% здоровых беременных, имевших ночную боль, ее признаки не соответствовали критериям воспалительной боли (боль усили-

валась в первой половине ночи и уменьшалась к утру на фоне отдыха).

Частота выявления параметра воспалительной боли «отсутствие улучшения в покое» у женщин с АС уменьшалась в ходе беременности ($p < 0,05$ между показателями в I и II, I и III триместрах), однако она была выше, чем в группе контроля, на всем протяжении гестации ($p < 0,05$). Встречаемость признака «улучшение после выполнения физических упражнений» у беременных с АС также уменьшалась в течение гестации ($p < 0,05$ между показателями в I и II, I и III триместрах) и во второй половине беременности не различалась у женщин обеих групп ($p > 0,05$).

Утренняя скованность не включена в параметры воспалительной боли в спине в соответствии с критериями экспертов ASAS [7], тем не менее ее длительность имеет большое значение для оценки активности АС, в связи с чем мы сравнили наличие этого симптома у беременных двух групп. Утренняя скованность отмечалась у 68,3–73,1% беременных с АС, прослеживалась тенденция к увеличению ее длительности во II триместре: 24 [12; 36], 36 [12; 48] и 24 [12; 60] мин по триместрам гестации соответственно ($p > 0,05$). Частота и длительность утренней скованности в контрольной группе были меньше, чем в основной ($p < 0,05$ на всем протяжении беременности): в I триместре – у 3,9% женщин, во II и III триместрах – у одинакового количества пациенток (по 9,8%); продолжительность утренней скованности составляла 7,5 [5; 10], 15 [10; 20] и 20 [10; 20] мин соответственно по триместрам.

Две женщины из контрольной группы с жалобами на утреннюю скованность в течение 30 мин, ночную боль в спине и отсутствие улучшения в покое были дополнительно обследованы, при этом данных в пользу заболевания из группы СпА не получено. В обоих случаях боль в спине купировалась самостоятельно в течение 1 мес после родов.

Во второй половине гестации характер боли в спине у пациенток с АС изменился: в 45% случаев отмечалось уменьшение боли в покое (в I триместре данный симптом встречался у 12% женщин; $p < 0,05$ между показателями в I и II, III триместрах), в 55% – усиление боли при обычной физической нагрузке (в I триместре – у 10%; $p < 0,05$ между показателями в I и II, III триместрах), при этом частота элементов боли механического ритма была меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Информативность BASDAI и его отдельных компонентов при оценке активности АС во время беременности. Учитывая результаты наших предыдущих исследований [5] и данные, получившие подтверждение в первой части представленной работы, был сделан вывод, что во время беременности BASDAI может отражать не только активность АС, но и изменения, связанные с самой беременностью, в частности выраженность боли в спине и усталости. Для математического подтверждения этого заключения был выполнен ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) каждого компонента BASDAI в каждом триместре беременности. Напомним, что в случае идеальной модели AUC максимальна и равна 1, при $AUC \leq 0,5$ модель не работает.

Значение AUC для BASDAI в I триместре составляло 0,74; AUC всех компонентов BASDAI была $> 0,5$ с максимальными показателями выраженности и длительности утренней скованности 0,9 и 0,8 соответственно и с минимальными показателями утомляемости и боли в спине 0,6

Таблица 2. Показатели площади под ROC-кривой (AUC) BASDAI и его компонентов во II и III триместрах беременности
Table 2. Area under the ROC-curve (AUC) of BASDAI and its components in the II and III trimesters of pregnancy

Показатель	II триместр	III триместр
BASDAI	0,71	0,60
Компоненты BASDAI:		
утомляемость	0,50	0,37
боль в спине	0,54	0,45
боль в суставах	0,70	0,72
боль в энтезисах	0,70	0,73
выраженность утренней скованности	0,87	0,90
длительность утренней скованности	0,83	0,89

в каждом случае. Во II и III триместрах значения AUC для утомляемости и боли в спине были $\leq 0,5$, AUC компонентов утренней скованности составляла $>0,8$ (табл. 2, рис. 1 и 2).

Обсуждение. Результаты исследования подтвердили ранее полученные данные о трансформации боли в спине у женщин с АС во время беременности и трудностях проведения дифференциальной диагностики характера болевого синдрома. Подавляющее большинство женщин с АС испытывали воспалительную боль в спине с присоединением боли механического ритма начиная с 22-й недели гестации.

Проблема определения генеза боли в спине, а следовательно, и выбора правильной тактики терапии обусловлена не только трудностью интерпретации клинических данных, но и недостаточной специфичностью результатов дополнительных методов исследования. В ряде работ было показано, что изменения, выявленные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) в послеродовом периоде у женщин с болью в спине во время гестации, имитируют признаки, характерные для аксСпА, в частности отек костного мозга субхондральных отделов костей и поствоспалительную жировую дистрофию костного мозга [8, 9]. Представляет интерес исследование R.M. Kill и соавт. [10], в котором ретроспективно проанализированы результаты МРТ КПС у женщин с болью в нижней части спины из когорты Центра по исследованию заболеваний позвоночника Южной Дании. Авторами было сформировано три группы: в 1-ю вошли 44 пациентки, сообщившие о дебюте боли в спине во время беременности, во 2-ю – 132 участницы, у которых боль в спине впервые появилась вне связи с беременностью, и в 3-ю – 120 женщин, которые никогда не были беременны. Кроме МРТ КПС, оценивалось наличие или отсутствие клинических признаков, входящих в классификационные критерии СпА, определялись HLA-B27 и уровень СРБ. Было показано, что в 1-й группе ряд клинических признаков СпА и позитивные тесты оценки КПС встречались чаще, чем в 3-й группе. Кроме того, по данным МРТ КПС частота и распространенность субхондрального отека костного мозга в 1-й группе были выше, чем в 3-й группе: 34 и 25% соответственно. Связаны ли эти изменения с механическим воздействием на КПС во время беременности и родов или они являются отражением истинного воспаления, неизвестно. К сожалению, в статье не сообщается о случаях подтверждения диагноза СпА у лиц, включенных в исследование, однако авторы предостерегают клиницистов от гипердиагностики СпА у женщин, предъявляющих жалобы на боль в спине во время беременности.

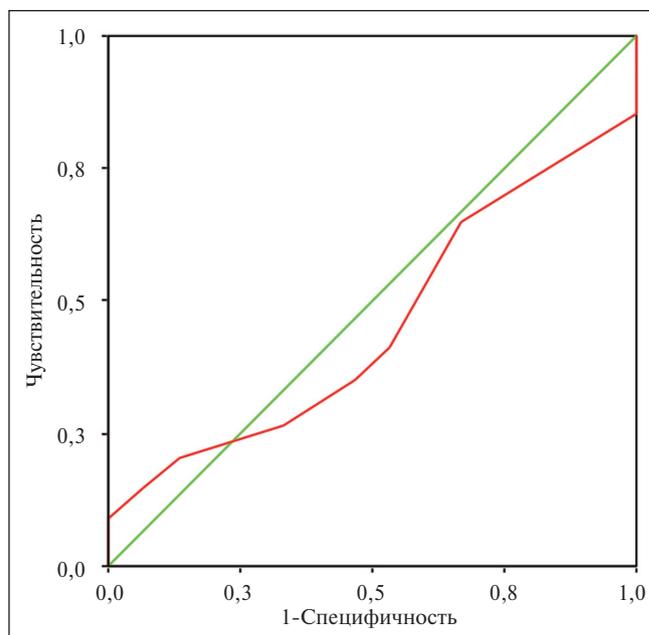


Рис. 1. ROC-кривая компонента BASDAI «боль в спине» в III триместре беременности
Fig. 1. ROC-curve of the BASDAI component "back pain" in the III trimester of pregnancy

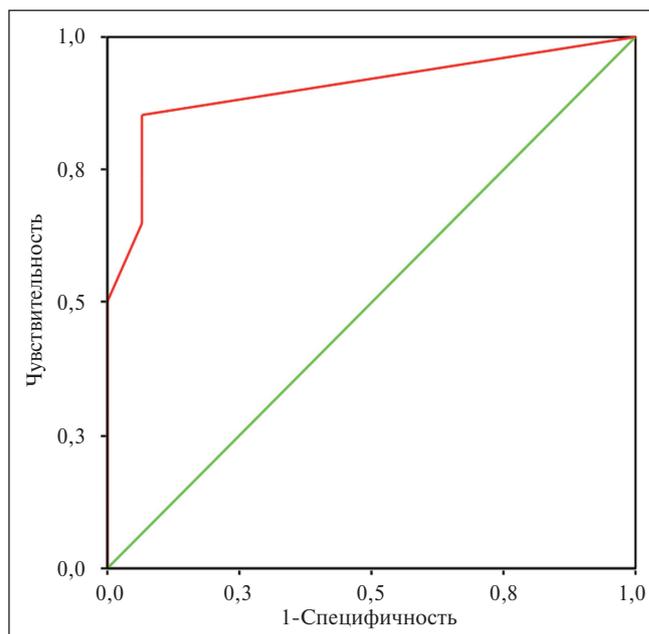


Рис. 2. ROC-кривая компонента BASDAI «выраженность утренней скованности» в III триместре беременности
Fig. 2. ROC-curve of the BASDAI component "severity of morning stiffness" in the III trimester of pregnancy

На необходимость модифицировать существующие индексы активности АС для использования их во время беременности указывает ряд авторов, изучающих взаимодействие СпА и беременности [1, 11, 12]. Так, P. Fischer и соавт. [13] ставят вопрос об изменении при беременности пороговых значений BASDAI и ASDAS, определяющих высокую и низкую активность заболевания. Результаты ROC-анализа с

вычислением площади под кривой (AUC) каждого компонента BASDAI в каждом триместре беременности продемонстрировали, что утренняя скованность обладает наиболее высокой классификационной ценностью во время беременности. Боль в спине и утомляемость во второй половине беременности и сам BASDAI в III триместре недостаточно информативны для оценки активности АС. На основании полученных данных можно предположить, что при определении активности АС на фоне беременности в реальной клинической практике в первую очередь целесообразно ориентироваться на длительность и выраженность утренней скованности. Вторым параметром, который также может помочь в дифференциальной диагностике боли в спине при гестации, яв-

ляется ночная боль в спине с улучшением после пробуждения, которая встречалась не менее чем у 60% женщин с АС. Однако до настоящего времени проблема создания инструмента, адекватно оценивающего активность АС при гестации, не решена.

Заключение. Подавляющее большинство женщин с АС во время беременности испытывают боль в спине, характер которой меняется во второй половине гестации. Ночная боль с улучшением при пробуждении отражает активность АС, а не изменения, связанные с беременностью. Из компонентов BASDAI наиболее высокой классификационной ценностью при беременности обладают выраженность и длительность утренней скованности.

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

- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212-7. doi: 10.1136/ard.2003.016881.
- Радзинская ЕВ. Дифференциальная диагностика дорсопатий беременных. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020;8(3):55-61. [Radzinskaya EV. Differential diagnosis of dorsoopathies of pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020;8(3):55-61. (In Russ.)].
- Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дёмина АБ и др. Боль в спине и функциональный статус у пациенток с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности. Современная ревматология. 2019;13(4):26-35. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Demina AB, et al. Back pain and functional status in patients with ankylosing spondylitis during pregnancy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):26-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-26-35
- Carvalho MECC, Lima LC, de Lira Terceiro CA, et al. Low back pain during pregnancy. *Rev Bras Anestesiol*. 2017 May-Jun;67(3):266-70. doi: 10.1016/j.bjan.2016.03.002. Epub 2016 May 21.
- Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Глухова СИ и др. Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):503-11. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Glukhova SI, et al. Assessment of ankylosing spondylitis activity during pregnancy using various indices. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):503-11. (In Russ.)].
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:i11-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
- Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
- Hoballah A, Lukas C, Leplat C, et al. MRI of sacroiliac joints for the diagnosis of axial SpA: prevalence of inflammatory and structural lesions in nulliparous, early postpartum and late postpartum women. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1063-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217208. Epub 2020 Jun 10.
- Renson T, Depicker A, De Craemer AS, et al. High prevalence of spondyloarthritis-like MRI lesions in postpartum women: A prospective analysis in relation to maternal, child and birth characteristics. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):929-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217095. Epub 2020 Apr 16.
- Kiil RM, Arnbak BAM, Zeijden A, et al. Pregnancy-related sacroiliac joint findings in females with low back pain: a four-year magnetic resonance imaging follow-up study. *Acta Radiol*. 2022 Jun;63(6):775-84. doi: 10.1177/02841851211017108. Epub 2021 May 17.
- Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.
- Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, et al. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(7):1235-42. doi: 10.1093/rheumatology/key053.
- Fischer P, Zbinden A, Foerger F. Performance of ASDAS versus BASDAI during pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):767 doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.2859

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.07.2022/23.09.2022/27.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Кричевская О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>
Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Ильиных Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-8843-705X>

Дёмина А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>
Андреанова И.А. <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>
Куликов И.А. <https://orcid.org/0000-0002-2460-1623>
Скрипкина И.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1369-8682>

Патоморфологические изменения органов при ревматоидном артрите со вторичным амилоидозом сердца и почек на фоне COVID-19

Воробьева О.В., Романова Л.П.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары
Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

Пандемия COVID-19 представляет собой чрезвычайную ситуацию в области мирового здравоохранения. Актуальность данной проблемы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обусловлена увеличением риска инфицирования SARS-CoV-2 и его тяжелого течения. Описаны клинические особенности и морфологические изменения органов у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом сердца и почек, умершей от инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; ревматоидный артрит; амилоидоз; почки; сердце.

Контакты: Ольга Васильевна Воробьева; olavorobeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Романова ЛП. Патоморфологические изменения органов при ревматоидном артрите со вторичным амилоидозом сердца и почек на фоне COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(5):66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-66-70

Pathological changes in organs in rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis of the heart and kidneys on the background of COVID-19

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

*Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary
15, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015, Russia*

The COVID-19 pandemic is a global health emergency. The relevance of this problem in immunoinflammatory rheumatic diseases is due to the increased risk of infection with SARS-CoV-2 and its severe course. The paper describes the clinical features and morphological changes in organs in a patient with rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis of the heart and kidneys, who died from an infection caused by SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; rheumatoid arthritis; amyloidosis; kidneys; heart.

Contact: Olga Vasilievna Vorobeva; olavorobeva@mail.ru

For reference: Vorobeva OV, Romanova LP. Pathological changes in organs in rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis of the heart and kidneys on the background of COVID-19. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-66-70

Пандемия COVID-19 представляет собой чрезвычайную ситуацию в области мирового здравоохранения. Актуальность данной проблемы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) обусловлена исходным наличием иммуносупрессии, повреждений внутренних органов, разнообразной коморбидной патологии, встречающейся чаще, чем в популяции, генетических и других факторов, которые могут увеличивать риск инфицирования SARS-CoV-2 и его тяжелого течения [1, 2]. Риск инфицирования четко ассоциируется со степенью активности воспалительного процесса. Согласно данным регистра CORRONA, повышение индекса активности ревматоидного артрита (РА) DAS28 на 0,6 приводит к нарастанию частоты амбулаторных инфекций на 4% ($p=0,01$), а серьезных инфекций, требующих госпитализации, — на 25% ($p=0,03$) [1, 2]. Неблагоприятный прогноз у больных РА, инфицированных SARS-CoV-2, может быть связан с патологией почек [3]. По данным разных авторов, поражение почек при этом заболевании встречается в 35–73% случаев [4]. Результаты 10-летнего патологоанатомического исследования показали, что из 110 больных РА, умерших в возрасте 34–94 лет, у 68,2% была

обнаружена патология почек. Анализ катамнеза, макро- и микроскопического исследований почек выявил амилоидоз почек в 44 (40%) наблюдениях, нефроангиосклероз — в 14 (12,8%), хронический пиелонефрит — в 10 (9,1%), хронический гломерулонефрит (мезангиопролиферативный вариант) — в 3 (2,7%) и тубулоинтерстициальный нефрит — в 2 (1,8%) [5, 6]. Поражения кишечника, селезенки и сердца отмечались реже [7].

В связи с повышенным интересом к проблеме COVID-19 при ИВРЗ приводим описание клинических особенностей и морфологических изменений органов у пациентки с РА и вторичным амилоидозом сердца и почек на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 1961 г. рождения, находилась на диспансерном наблюдении по поводу серопозитивного РА и вторичного АА-амилоидоза почек (белок-предшественник идентифицирован при жизни) в течение 6 лет. Также у пациентки имелись артериальная гипертензия (АГ), стрептококковый тонзиллит, которым она страдала на протяжении 18 лет.

В ревматологическое отделение впервые госпитализирована блет назад после перенесенного стрептококкового тонзиллита. Предъявляла жалобы на боль и припухлость коленных и локтевых суставов, утреннюю скованность продолжительностью до нескольких часов. В январе 2016 г. в анализах крови выявлены ускорение СОЭ до 55 мм/ч, высокий уровень СРБ — 49 мг/л, значение клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) — 100 мл/мин/1,73 м²; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) — >60 мл/мин/1,73 м²; Кокрофта—Голта — 109 мл/мин (107 мл/мин/1,73 м²). Индекс массы тела (ИМТ) — 30,4 кг/м².

В качестве базисной противовоспалительной терапии применялся метотрексат в дозе 7,5 мг/нед с последующим ее повышением до 12,5 мг/нед, проведены также внутрисуставное введение глюкокортикоидов, сеанс плазмафереза. Выписана из отделения с положительной динамикой. В течение последующих лет периодически беспокоила боль в локтевых и коленных суставах. В 2018 г. по данным иммунофлюоресцентного исследования биоптатов почек был подтвержден диагноз вторичного АА-амилоидоза. СКФ по формулам СКD-EPI — 48 мл/мин/1,73 м²; MDRD — 47 мл/мин/1,73 м²; Кокрофта—Голта — 57 мл/мин (56 мл/мин/1,73 м²). Диагностирована III стадия хронической болезни почек (ХБП). В 2019 г. появились признаки аритмии, желудочковых extrasystoles, атриовентрикулярной (АВ) блокады и блокады левой ножки пучка Гиса (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, приобретенные пороки сердца не выявлены). Динамика лабораторных показателей представлена в таблице.

Динамика лабораторных показателей с 2016 по 2021 гг.
Dynamics of laboratory parameters from 2016 to 2021

Дата проведения анализа	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч	Белок в моче, г/л
Март 2016 г.	2++	33	0,2
Март 2017 г.	3+++	48	0,3
Февраль 2018 г.	3+++	56	0,6
Апрель 2019 г.	3+++	60	2,4–7,3
Март 2020 г.	3+++	63	4,2–8,3
Февраль 2021 г.	3+++	60	12,3–17,1

В сентябре 2021 г. перенесла средней степени тяжести COVID-19, подтвержденный с помощью полимеразной цепной реакции. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика, повторный тест на COVID-19 был отрицательным. Ухудшение состояния наступило после повторного инфицирования вирусом SARS-CoV-2: лихорадка до 38,3 °С, сухой кашель, затрудненное дыхание. Лечилась самостоятельно, принимала ибупрофен, парацетамол, улучшения не отмечала. Постепенно уменьшалось количество отделяемой мочи, усиливалась боль в суставах кистей, коленных и локтевых суставах, появились одышка, перебои в работе сердца, отеки нижних конечностей. При компьютерной томографии (КТ) легких выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии, поражение составило 72%. В связи с этим пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение.

Из данных объективного осмотра: рост — 157 см, масса тела — 75 кг, ИМТ — 30,4 кг/м². В легких дыхание резко ослаблено ниже угла лопатки с обеих сторон, отмечалось укорочение перкуторного звука, выслушивались мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений — 39–42 в минуту. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений — 96 в минуту, единичные extrasystoles. АД — 135/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень на уровне края реберной дуги, безболезненная. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Припухлость локтевых, коленных суставов, мелких суставов кистей, ограниченные движения в них. Отеки голеней и стоп.

Вирусологическое исследование мазка из зева и носа обнаружилось РНК SARS-CoV-2. Определение антител к SARS-CoV-2 выявило позитивность по IgG и IgM, при этом коэффициент позитивности составил 14,8 и 8,8 соответственно.

Общий анализ крови: Hb — 121 г/л, эр. — 3,95·10¹²/л, цв. пок. — 0,67, гематокрит — 29,6%, тр. — 243·10⁹/л, л. — 29,17·10⁹/л, п. — 9%, с. — 78%, лимф. — 13%, мон. — 5%, СОЭ — 60 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,6 ммоль/л, креатинин — 165 мкмоль/л, мочевины — 19,8 ммоль/л, СРБ — 45 мг/л, кальций — 1,66 ммоль/л, калий — 4,05 ммоль/л, альбумин — 27,5 г/л, лактатдегидрогеназа — 455 Ед/л. Прокальцитонин — 1,3 нг/мл, D-димер — 2 мг/л. СКФ по формулам СКD-EPI — 29 мл/мин/1,73 м², MDRD — 29 мл/мин/1,73 м², Кокрофта—Голта — 36 мл/мин (36 мл/мин/1,73 м²). За период наблюдения отмечалась отрицательная динамика: выраженное снижение СКФ, IV стадия ХБП.

Коагулограмма: протромбиновый индекс — 64%, международное нормализованное отношение — 1,54, фибриноген — 3,6 г/л.

Общий анализ мочи: протеинурия — 41 г/л. Тропонин Т — 8 нг/мл.

Электрокардиограмма: снижение вольтажа зубцов, нарушения ритма, проводимости, желудочковые extrasystoles, АВ-блокада и блокада левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиограмма: симметричное утолщение стенок желудочков, межжелудочковой перегородки, признаки диастолической дисфункции, гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно базального отдела межжелудочковой перегородки.

На фоне лечения с использованием противовоспалительных и антибактериальных препаратов, глюкокортикоидов, антикоагулянтов, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастали явления сердечно-легочной недостаточности, которые привели к смерти.

Установлен клинический диагноз: основное заболевание — коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), крайне тяжелая форма. Конкурирующее заболевание — ревматоидный полиартрит, поздняя стадия, серопозитивный, DAS28 — 6,2. Вторичный АА-амилоидоз почек. Осложнения основного заболевания — двусторонняя пневмония (по данным КТ процент поражения легких — 72%). Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). НИВЛ, ИВЛ. Сопутствующее заболевание — гипертоническая болезнь III стадии, АГ I-й степени, гипертрофия левого желудочка. СКD-EPI — 29 мл/мин/1,73 м². IV стадия ХБП.

Патологоанатомическое исследование: верхние дыхательные пути проходимы, слизистая оболочка трахеи, бронхов отечная, бледно-розового оттенка с мелкими геморрагиями, в просвете бронхов — небольшое количество пенистой жидкости. Легкие

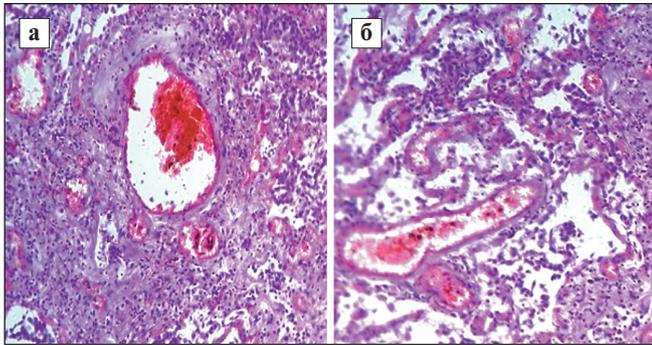


Рис. 1. Микроскопическая картина пневмонии с разрушением стенок альвеол, утолщением стенок сосудов, участками пневмосклероза (а), эритроцитарными сладжами и лимфогистиоцитарной инфильтрацией (б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 1. Microscopic picture of pneumonia with destruction of the alveoli walls, thickening of the vascular walls, areas of pneumosclerosis (a), erythrocyte sludge and lymphohistiocytic infiltration (b). Hematoxylin and eosin, $\times 400$

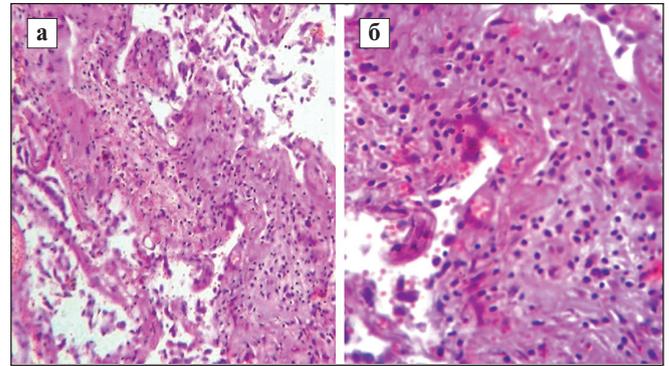


Рис. 2. Микроскопическая картина склеротических изменений в легочной паренхиме, утолщения межальвеолярных перегородок и диффузной инфильтрации (а, б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$ (а), $\times 900$ (б)

Fig. 2. Microscopic picture of sclerotic changes in the lung parenchyma, thickening of the interalveolar septa and diffuse infiltration (a, b). Hematoxylin and eosin, $\times 400$ (a), $\times 900$ (b)

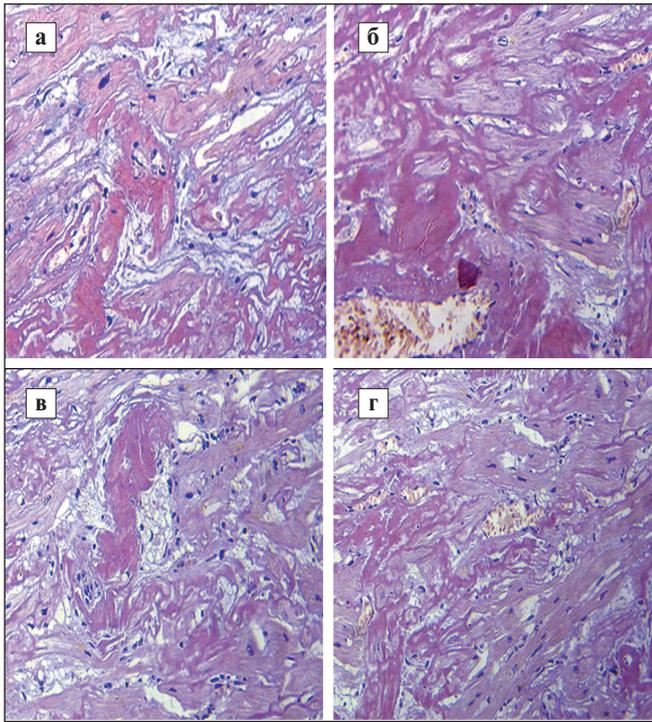


Рис. 3. Микроскопическая картина диффузных амилоидных отложений между атрофированными кардиомиоцитами (а–г). Окраска конго красным, $\times 400$

Fig. 3. Microscopic picture of diffuse amyloid deposits between atrophied cardiomyocytes (a–г). Congo red, $\times 400$

увеличены в размерах, безвоздушные, консистенция их при пальпации разной плотности. На висцеральной плевре выявлялись спайки. На разрезе паренхима легких имела пестрый вид. В верхних отделах отмечались очаговые, в некоторых участках — сливные кровоизлияния и очаги фиброза (участки легких плотные, «каучуковой» консистенции), локализованные в средних и нижних отделах. При микроскопическом исследовании обнаружено изменение нормальной гистоархитектоники паренхимы легких за счет очагов пневмонии и склероза (рис. 1, а, б, 2, а, б), неравномерное расширение альвеол,

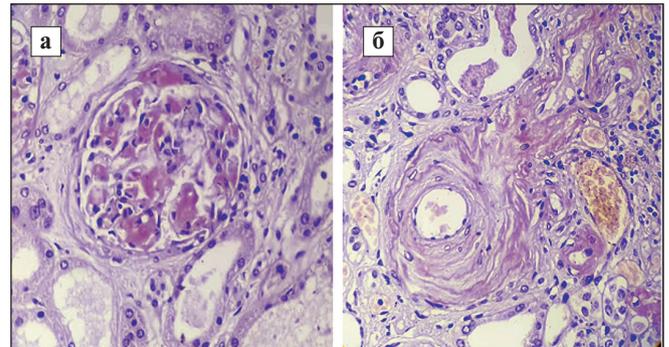


Рис. 4. Микроскопическая картина амилоидоза почек. Увеличение клубочка за счет отложения амилоидных масс (а); отложения амилоидных масс в сосудистой стенке и строме (б). Окраска конго красным, $\times 900$

Fig. 4. Microscopic picture of amyloidosis of the kidneys. An increase in the glomerulus due to the deposition of amyloid masses (a); deposits of amyloid masses in the vascular wall and stroma (b). Congo red, $\times 900$

местами с разрывом межальвеолярных перегородок, участки ателектазов и дистелектазов, в просвете — отечная жидкость, скопление серозно-геморрагического экссудата. Межальвеолярные перегородки полнокровные, утолщенные, отмечались редукция капиллярного русла, диффузная инфильтрация.

Эпикард разрыхленно-набухший с неравномерным количеством жировой клетчатки под ним, отек интерстиция, фрагментация мышечных волокон, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов, часть из них с дистрофическими изменениями и участками соединительной ткани. Артерии с утолщенными склерозированными стенками. Выявлялось амилоидное поражение миокарда. При микроскопическом исследовании обнаружена дезорганизация строения миокарда за счет диффузно-очаговых аморфных фибриллярных амилоидных масс, между которыми определялись атрофированные кардиомиоциты, местами фрагментированные (рис. 3, а–г), дистрофические изменения, вакуолизация цитоплазмы, волнообразная деформация, смазанность поперечной исчерченности кардиомиоцитов.

Макроскопически почки большие «сальные». При микроскопическом исследовании капсула их не утолщена, капилляры клубочков, стромы коры и мозгового слоя неравномерно полнокровные. Эпителий извитых канальцев с дистрофическими и некротическими изменениями (двустороннее поражение). В разных полях зрения выявлялся гиалиноз единичных клубочков. При световой микроскопии определялась мелкодисперсная взвесь, окрашенная базофильно (возможно, вирусные частицы SARS-CoV-2), в эпителиальных клетках канальцев почек. При электронной микроскопии визуализировались потеря малых ножек подоцитов, вакуолизация цитоплазмы клеток и отслоение подоцитов от базальной мембраны клубочков, эндотелиит. Окраска Конго красным положительная в капиллярных петлях клубочков, базальных мембранах отдельных канальцев коркового слоя, в стенках артериальных сосудов (рис. 4, а, б). Отдельные почечные клубочки полностью вытеснены амилоидом.

С целью идентификации белка-предшественника амилоидного поражения применяли иммуногистохимическое исследование с антителами к легким цепям иммуноглобулинов κ , λ , амилоидым массам, преамилоиду, преальбумину, Р-компоненту. Экспрессия Р-компонента и дисбаланс между легкими цепями κ и λ (1:9) подтвердили плазмноклеточную дискразию. Отсутствие симптомов миеломного поражения, болезни Вальденстрема и других В-клеточных неопластических заболеваний позволило верифицировать амилоидное поражение почек.

При вирусологическом исследовании секционного материала в легких, почках обнаружена РНК SARS-CoV-2, в головном мозге, селезенке, печени — РНК вируса не выявлена.

На основании проведенного патоморфологического и вирусологического исследований установлен окончательный патологоанатомический диагноз. **Основное заболевание:** новая коронавирусная инфекция COVID-19 (при вирусологическом исследовании биоматериала определена РНК коронавируса SARS-CoV-2, при вирусологическом исследовании секционного материала — РНК SARS-CoV-2 в ткани легкого и почек). **Конкурирующее заболевание:** ревматоидный полиартрит, серопозитивный, активность высокая (DAS28 — 6,2). **Вторичный АА-амилоидоз с поражением почек, сердца. Осложнения основного заболевания:** двусторонняя вирусная пневмония (поражение до 72% легких) с участками полисегментарного пневмосклероза. **Вторичная нефрогенная АГ (гипертрофия миокарда левого желудочка — 1,9 см). Сердечно-легочная недостаточность. Отек легких. Двусторонний очаговый некронефроз.**

Обсуждение. Основной причиной смерти при COVID-19 являются тотальная или субтотальная пневмония с развитием ОРДС, отек легких, альвеолярно-капиллярный блок. Влияние активности ревматического заболевания на прогноз проявляется косвенно, через хроническое повреждение жизненно важных органов (почек и сердечно-сосудистой системы) [8, 9].

Морфологическим отличием течения коронавирусной инфекции в сочетании с РА и вторичным амилоидозом было обнаружение в легких не только стадии диффузного альвеолярного повреждения, но и склеротических участков. Однако при повторном заражении классические гиалиновые мембраны по контурам альвеол не выявлялись. Не было и четкой дифференцировки этих фаз, отмечалась стертость классической картины.

По данным когортного исследования, у пациентов с ревматическими заболеваниями застойная сердечная недостаточность как осложнение коронавирусной инфекции встречалась в 6,8% случаев по сравнению с 2,2% в контрольной группе. В миокарде умерших, помимо изменений, характерных для АГ, наблюдались интерстициальный отек, моноклеточная воспалительная инфильтрация [10]. В представленном случае развилась сердечно-легочная недостаточность. Морфологически в сердце, кроме отека, обнаружены дистрофические изменения, вакуолизация цитоплазмы, волнообразная деформация, сглаженность поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Возможно, эти изменения связаны с РА и замещением атрофированных кардиомиоцитов амилоидными массами. Таким образом, при инфицировании SARS-CoV-2 возник сердечно-легочный континуум, сопровождавшийся прогрессирующим повреждением органов на фоне нарастающей дыхательной недостаточности.

В почках при COVID-19 возникают острое повреждение канальцев, агрегация эритроцитов, обструкция перитубулярных и клубочковых капилляров [11], а также повреждение клубочков, которое приводит к развитию коллапсирующего фокального сегментарного гломерулосклероза. У нашей пациентки сформировался сразу двусторонний некронефроз, по-видимому, вследствие цитокинового шторма с развитием острого почечного и мультиорганного воспалительного повреждения и предшествующего хронического поражения почек, что клинически сопровождалось протеинурией, повышением уровня креатинина, изменением СКФ.

Заключение. Таким образом, из данных медицинской документации, результатов патологоанатомического вскрытия и лабораторных исследований следует, что причиной смерти больной явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнившаяся двусторонней тотальной вирусной пневмонией. Конкурирующее заболевание (РА, сопровождавшийся амилоидозом почек и сердца) ухудшило прогноз и повлияло на исход инфекции. Пациенты с РА в сочетании со вторичным АА-амилоидозом почек, сердца и сопутствующей патологией, очевидно, представляют особую группу риска развития тяжелого течения COVID-19 с высокими показателями смертности [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123-32.
[Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):123-32. (In Russ.).]

2. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. Draft recommendations of the All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia". https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf.

3. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014 Feb;63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010. Epub 2013 Oct 4.
4. Цыбулько СВ, Баранов АА, Коршунов НИ. Клинико-иммунологические особенности почечного повреждения при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина.* 2001;(7):52-7. [Tsybulko SV, Baranov AA, Korshunov NI. Clinical and immunological features of renal damage in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina.* 2001;(7):52-7. (In Russ.)].
5. Сорока НФ, Тушина АК, Юдина ОА. Поражение почек при ревматоидном артрите (по материалам патологоанатомического исследования). *Здравоохранение.* 2015;(8):13-7. [Soroka NF, Tushina AK, Yudina OA. Kidney damage in rheumatoid arthritis (based on postmortem examination). *Zdravookhranenie.* 2015;(8):13-7. (In Russ.)].
6. Выхристенко ЛР, Счастливленко АИ, Бондарева ЛИ и др. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Вестник ВГМУ.* 2021;20(1):7-23. [Vykhristenko LR, Schastlivenko AI, Bondareva LI, et al. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik VGMU.* 2021;20(1):7-23. (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 304 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo.* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 304 p.]
8. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020 May 15;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080.
9. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Бакулин ИГ. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. *Русский медицинский журнал.* 2020;(11):4-8. [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Bakulin IG. Features of the course and factors of unfavorable prognosis of coronavirus infection COVID-19 in patients with immunoinflammatory diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2020;(11):4-8. (In Russ.)].
10. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US "hot spot". *Ann Rheum Dis.* 2020 Sep;79(9):1156-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. Epub 2020 May 26.
11. Рыбакова МГ, Беляков НА, Рассохин ВВ. Эволюция пандемии COVID-19. Патоморфология органов при COVID-19. 2020. 347 с. [Rybakova MG, Belyakov NA, Rassokhin VV. Evolyutsiya pandemii COVID-19. *Patomorfologiya organov pri COVID-19* [Evolution of the COVID-19 pandemic. Organ pathology in COVID-19]. 2020. 347 p.]
12. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. *Профилактическая медицина.* 2020;23(7):43-6. [Vorobeva OV, Lastochkin AV. Changes in the brain, lungs and heart with COVID-19 against the background of cerebrovascular pathology. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(7):43-6. (In Russ.)].
13. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021; (10-1):93-7. [Vorobeva OV, Lastochkin AV. Acute myocardial infarction and coronavirus infection (COVID-19). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021;(10-1):93-7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.12.2021/14.05.2022/19.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Романова Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-0555-8490>

Вирусная микст-инфекция, осложненная острым гепатитом и токсико-аллергическим дерматитом (клинический случай)

Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.

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

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов (герпес 4-го типа) и является одним из самых распространенных и высоконтагиозных. В период пандемии новой коронавирусной болезни было обнаружено, что у пациентов, ранее инфицированных ВЭБ, COVID-19 может вызвать его реактивацию, что нередко проявляется клиникой острого гепатита. В статье представлено описание развития острого гепатита у пациента с микст-инфекцией ВЭБ и SARS-CoV-2 в сочетании с токсико-аллергической реакцией на фоне приема сульфасалазина, назначенного по поводу спондилоартрита. Особенностью данного случая являлось развитие тяжелого гепатита смешанного генеза с благоприятным исходом. Подчеркнута важность соблюдения правил лекарственного мониторинга для впервые назначаемых препаратов при COVID-19. При тяжелом течении заболевания необходимо принимать во внимание возможность микст-инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; вирус Эпштейна–Барр; синдром Стивенса–Джонсона; сульфасалазин; спондилоартрит; гепатит; SARS-CoV-2; инфекционный мононуклеоз.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Вирусная микст-инфекция, осложненная острым гепатитом и токсико-аллергическим дерматитом (клинический случай). Современная ревматология. 2022;16(5):71–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-71-74

Viral mixed infection complicated by acute hepatitis and allergic toxic dermatitis (clinical case)

Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.

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

Epstein-Barr virus (EBV) belongs to the family of herpesviruses (herpes type 4) and is one of the most common and highly contagious. During the pandemic of a new coronavirus disease, it was found that in patients previously infected with EBV, COVID-19 can cause its reactivation, which is often manifested by the clinic of acute hepatitis. The article presents a clinical case of the development of acute hepatitis in a patient with mixed infection with EBV and SARS-CoV-2 in combination with allergic toxic reaction while taking sulfasalazine prescribed for spondyloarthritis. A feature of this case was the development of severe hepatitis of mixed genesis with a favorable outcome. The importance of adherence to drug monitoring rules for newly prescribed drugs for COVID-19 was emphasized. In severe cases of the disease, the possibility of mixed infection should be taken into account.

Keywords: COVID-19; Epstein–Barr virus; Stevens–Johnson syndrome; sulfasalazine; spondyloarthritis; hepatitis; SARS-CoV-2; infectious mononucleosis.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Viral mixed infection complicated by acute hepatitis and allergic toxic dermatitis (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5): 71–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-71-74

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов (герпес 4-го типа) и является одним из самых распространенных и высоконтагиозных. Он способен поражать практически все органы и системы человека и протекать в виде латентной, острой и хронической инфекции, склонной к реактивации в условиях иммуносупрессии. В период пандемии новой коронавирусной болезни было установлено, что у пациентов, ранее инфицированных ВЭБ, COVID-19 может вызвать его реактивацию, что нередко проявляется клиникой острого гепатита [1]. Некоторые исследователи указывают на возможное участие ВЭБ в развитии синдрома

Стивенса–Джонсона [2], который относится к тяжелым системным аллергическим реакциям замедленного типа и характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек [3]. Заболевание, как правило, возникает в возрасте 20–40 лет, чаще у мужчин. В качестве этиологического фактора могут выступать не только вирусы (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, аденовирус, энтеровирусы, ВЭБ, вирусы гепатита, кори, гриппа и др.), но и микоплазмы, риккетсии, бактерии (β -гемолитический стрептококк группы А, дифтерийная палочка, микобактерии и др.), возбудители грибковых и протозойных инфекций, а также некоторые лекарственные сред-

ства (например, сульфаниламиды, пенициллин, барбитураты) и онкологические заболевания [4]. Более чем в 50% случаев причина заболевания остается неизвестной. Патогенез сложен и недостаточно изучен, однако установлено, что в основе развития генерализованной реакции лежат активация Т-клеток и развитие реакции гиперчувствительности IV типа (по классификации Джелла–Кумбса) [5].

Представляем случай развития острого гепатита у пациента с микст-инфекцией ВЭБ и SARS-CoV-2 в сочетании с токсико-аллергической реакцией на фоне приема сульфасалазина, назначенного по поводу спондилоартрита.

Клиническое наблюдение

Больной А., 38 лет, впервые обратился в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) 14.01.2022 для уточнения диагноза и подбора терапии. После обследования, проведенного амбулаторно, пациенту был установлен диагноз: вероятный спондилоартрит, HLA-B27-отрицательный, двусторонний, сакроилиит I–II стадии по Kellgren, активность умеренная, с внеаксиальными проявлениями (артрит), функциональный класс 2. Рекомендованы ежедневные занятия лечебной физкультурой, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и сульфасалазина с постепенным ступенчатым увеличением его суточной дозы до 2 г/сут. Через 3 мес назначена повторная плановая консультация для оценки эффективности терапии.

Прием лекарственных препаратов начат 24.01. С учетом рекомендаций по мониторингу безопасности терапии 8.02 был выполнен общий анализ крови, выявлена относительная и абсолютная эозинофилия (9% и 0,6 тыс/мкл соответственно). Однако пациент к врачу не обратился, самостоятельно продолжил лечение, включая эскалацию суточной дозы сульфасалазина. 14.02 отметил повышение температуры тела до фебрильных цифр и появление выраженной слабости. К лечению присоединил жаропонижающие препараты, эффект был недостаточным. Через 3 дня впервые появились мелкая папулезная сыпь на теле, которая в течение нескольких дней распространилась на конечности, в том числе на ладони и подошвы, с формированием вялых пузырей и исходом в шелушение, а также сухость во рту, периодически возникающая тошнота, неформенный светлый кал, потемнение мочи. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 подтвердила наличие COVID-19.

18.02 пациент обратился за медицинской помощью и был госпитализирован в инфекционное отделение городской клинической больницы. При поступлении в стационар сульфасалазин был отменен. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки умеренной гепатомегалии по типу жирового гепатоза (правая доля – 133 мм, левая доля – 88 мм), спленомегалии (145x56 мм), маркеры гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции отрицательные, в биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия, признаки цитолитического синдрома, в связи с чем пациент сначала был переведен в гастроэнтерологическое отделение, а на следующий день, на фоне ухудшения состояния, – в реанимационное отделение. При компьютерной томографии (КТ) легких (от 19.02) определялась картина двусторонней нижнедолевой полисегментарной пневмонии. Двусторонний выпот в плевральных полостях. При КТ динамике (от 3.03) – картина полного разрешения пневмонической инфильтрации и гидроторакса с двух сторон. По данным эхокардиографии (от

21.02) – остаточные явления перенесенного перикардита, функция миокарда в норме. Иммунологический анализ крови (от 23.02): антинуклеарные антитела (АТ), антинейтрофильные цитоплазматические АТ отрицательные, АТ к митохондриям в пределах референсных значений, АТ к двуспиральной ДНК – <0,1. ПЦР на ДНК цитомегаловируса, ВЭБ (от 25.02) отрицательные. Общий анализ крови (от 1 марта): снижение числа эритроцитов до 2,76 млн/л, относительная эозинофилия (14%), реактивные лимфоциты (23%), остальные показатели в пределах нормы. Уровень D-димера, тропониновый, прокальцитонинный тесты (в динамике) без изменений. Биохимический анализ крови (от 2.03): аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 172 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 460 Ед/л, общий билирубин – 41,97 мкмоль/л, прямой билирубин – 27,01 мкмоль/л, СРБ – 19,5 мг/л.

Получал антибактериальные препараты (меропенем, линезолид), гепатопротекторы (адemetионин, урсодезоксихолевая кислота), гастропротекторы, низкомолекулярные гепарины, жаропонижающие, отхаркивающие средства, метилпреднизолон дважды по 1000 мг внутривенно (в/в) капельно, однократно 500 мг в/в капельно и далее 36 мг/сут перорально с постепенным уменьшением дозы. На фоне терапии было достигнуто клинико-лабораторное улучшение.

Для дальнейшего обследования и лечения 5.03 пациент был переведен в терапевтическое отделение. По данным обследования в динамике в общем анализе крови сохранялись моноцитоз (максимально 1,62 тыс/мкл), эозинофилия (максимально 0,79 тыс/мкл) и базофилия (максимально 0,15 тыс/мкл), в общем анализе мочи – уробилиногенурия (максимально до 16 ммоль/л). В биохимическом анализе мочи (05.03) уровень α -амилазы составил 624 Ед/л. В биохимическом анализе крови в динамике отмечалось увеличение содержания общего (максимально 64,8 мкмоль/л) и прямого (38,4 мкмоль/л) билирубина, мочевины (максимально 24,4 ммоль/л), АСТ (максимально 483 Ед/л), АЛТ (максимально 172 Ед/л), γ -глутамилтрансферазы (максимально 80,3 Ед/л), щелочной фосфатазы (максимально 558 Ед/л). Выявлено повышение уровня СРБ до 12 мг/л. Повторно выполнены анализы крови на вирусные инфекции (метод ИФА): АТ класса IgG к ВЭБ EA (ранний антиген) отрицательные; к ВЭБ VCA (капсидный антиген) IgM и IgG – 1,72 и 5,21 (коэффициент позитивности) соответственно; АТ класса IgM к ЦМВ отрицательные, к IgG – 1,37 Ед/мл.

Консилиумом в составе инфекциониста, аллерголога, гепатолога и дерматолога состояние расценено как гепатит смешанного генеза (токсический и ВЭБ-этиологии), высокой степени активности. Инфекционный мононуклеоз, среднетяжелое течение, период ранней реконвалесценции. Реконвалесценция коронавирусной инфекции. Синдром Стивенса–Джонсона, остаточные явления.

Проводилось лечение: диета № 5 по Певзнеру, метилпреднизолон перорально, омега-3, антибактериальная терапия (меропенем), антикоагулянты (эноксапарин натрия), антигистаминные препараты (хлоропирамин, лоратадин), урсодезоксихолевая кислота, сорбенты (полиметилсилоксана полигидрат). За время госпитализации самочувствие улучшилось, нормализовались лабораторные показатели крови и мочи. Кожные высыпания также разрешились, при этом отмечалась выраженная эксфолиация кожи ладоней и ступней.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии через 30 дней с момента поступления с рекомендациями по дальнейшему лечению и наблюдению. После выписки повторно

обратился в НИИР им. В.А. Насоновой для решения вопроса о продолжении лечения. Учитывая отсутствие активности ревматического заболевания на момент консультации, была выбрана наблюдательная тактика.

Обсуждение. Сульфасалазин — эффективный препарат с удовлетворительным профилем безопасности, который широко применяется в ревматологической практике. По некоторым данным, абсолютный риск развития синдрома Стивенса—Джонсона или токсического эпидермального некролиза в случае первичного назначения производных 5-аминосалициловой кислоты, в том числе сульфасалазина, составляет 1,9–4,3 на 100 тыс. случаев [6]. Особенностью представленного наблюдения является присоединение вирусной микст-инфекции, которая сопровождалась нетипичной клинической картиной, что привело к диагностическим затруднениям.

Ранее были описаны случаи развития токсического эпидермального некролиза в рамках клинической картины COVID-19 [7–12]. Высказывались предположения о том, что SARS-CoV-2, независимо от наличия или отсутствия провоцирующих факторов, может дестабилизировать клеточную мембрану тучных клеток, повышая их реактивность, и, как следствие, приводить к формированию клинической картины, схожей с синдромом Стивенса—Джонсона.

У нашего пациента COVID-19 был подтвержден методом ПЦР и рентгенологическими признаками полисегментарной нижнедолевой пневмонии, которая не встречается при синдроме Стивенса—Джонсона и инфицировании ВЭБ, поскольку при данных состояниях поражение легких развивается редко и характеризуется преимущественно интерстициальными инфильтратами в легочной ткани [13]. Можно предположить, что аллергическая реакция, развившаяся у пациента, была первична по отношению к вирусным инфекциям, о чем свидетельствует эозинофилия, тогда как при вирусных заболеваниях чаще встречается гранулоцитопения. Следует отметить, что клиническая картина синдрома Стивенса—Джонсона не имела всех черт, типичных для классического течения этого заболевания. В первую очередь это относится к характеристике сыпи. При синдроме Стивенса—Джонсона наблюдаются отечные четко отграниченные уплощенные папулы и розово-красные пятна округлой формы, диаметром от нескольких миллиметров до 2–5 см, трансформирующиеся в пузыри, после нарушения целостности которых возникают болезненные язвы [3], а также изменения слизистых оболочек с формированием эрозивно-язвенных дефектов, которые могут затрагивать внутренние органы и глаза [5, 14]. В описанном клиническом случае кожные симптомы, схожие с проявлениями синдрома Стивенса—Джонсона, располагались только на коже конечностей, включая ладони и подошвы, а видимые слизистые оболочки оставались интактными. Поскольку биопсия кожи не проводилась, суждение о диагнозе было сформировано исходя из данных медикаментозного анамнеза (прием сульфасалазина), наличия изменений в общем анализе крови и типичных высыпаний с исходом в эксфолиацию, локализованных на коже ладоней и подошв. В связи с этим целесообразно говорить о неуточненном (вероятном) синдроме Стивенса—Джонсона. Однако в условиях реальной клинической практики в соответствии с официальными рекомен-

дациями этот диагноз является достаточным основанием для инициации терапии, а развитие симптомов, включая вовлечение слизистых оболочек, могло быть подавлено ранним началом интенсивной терапии.

Гепатит (гипербилирубинемия, трансаминаземия, уробилиногенурия, гепатоспленомегалия) являлся одним из основных клинических проявлений и имел смешанный генез (токсический и ВЭБ-этиологии). С нашей точки зрения, наличие токсического компонента не вызывает сомнений. Тем не менее гепатит мог быть осложнением и инфекционного мононуклеоза, и COVID-19. Так, при первичной инфекции, ассоциированной с ВЭБ, гепатит характеризуется умеренно выраженными лабораторными изменениями и тенденцией к самостоятельному разрешению. По данным J.L. Mellinger и соавт. [15], острая печеночная недостаточность при этом возникает менее чем в 1% случаев. В то же время при COVID-19 гепатит нередко протекает с выраженным цитолитическим синдромом, активность которого не коррелирует с тяжестью инфекции [16–19]. Представляют интерес данные P. Anirvan и соавт. [20], которые отметили, что при COVID-19 уровень АСТ увеличивается в большей степени, чем уровень АЛТ. При показателях АЛТ, значительно превышающих таковые АСТ, авторы рекомендуют исключить другие возможные причины гепатита, в частности вирусные гепатиты А, В, С, D, E, воздействие алкоголя и т. д. В представленном случае значение АСТ достигало 483 Ед/л, тогда как содержание АЛТ повышалось незначительно и быстро нормализовалось, что подтверждает смешанную этиологию гепатита, обусловленную вирусной инфекцией (ВЭБ и COVID-19) и токсико-аллергической реакцией. Комбинация нескольких этиопатологических факторов может объяснять тяжесть его клинических и лабораторных проявлений.

Сочетание инфекций, вызываемых вирусами SARS-CoV-2 и ВЭБ, встречается часто и неоднократно описано в литературе [21–23]. По мнению большинства исследователей, коинфекция характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями и требует раннего применения методов активной терапии, в том числе глюкокортикоидов.

Таким образом, у нашего пациента развилась острая токсико-аллергическая реакция, осложнившаяся присоединением COVID-19 и инфекционного мононуклеоза. Тяжесть клинических проявлений гепатита была обусловлена однонаправленным воздействием нескольких этиологических факторов. Особенностью данного случая является стертая клиническая картина заболевания, что может объясняться последовательной активацией инфекционных агентов на фоне раннего присоединения противовирусных препаратов и глюкокортикоидов к схеме лечения. Потенциально каждое из трех описанных заболеваний может привести к тяжелым осложнениям и летальному исходу.

Заключение. Следует отметить, что при COVID-19 необходим тщательный врачебный контроль за лабораторными и клиническими параметрами переносимости всех впервые назначаемых препаратов. В случае возникновения тяжелых клинических состояний целесообразен диагностический поиск с целью исключения микст-инфекций и при необходимости раннее присоединение активных методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nadeem A, Suresh K, Awais H, Waseem S. Epstein-Barr Virus Coinfection in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* Jan-Dec 2021;9:23247096211040626. doi: 10.1177/23247096211040626.
2. Brunet-Possenti F, Steff M, Marinho E, et al. Syndrome de Stevens-Johnson au cours d'une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr. *Ann Dermatol Venerol.* 2013 Feb;140(2):112-5. doi: 10.1016/j.annder.2012.10.590. Epub 2012 Dec 10.
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса—Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sindromom Stivensa—Dzhonsona / toksicheskim epidermal'nym nekrolizom [Federal clinical guidelines for the management of patients with Stevens—Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis]. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2015].
4. Карташова МГ. Синдром Стивенса—Джонсона. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(6):13-7. [Kartashova MG. Stephens-Johnson syndrome. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei.* 2012;(6):13-7. (In Russ.)].
5. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 28;57(9):895. doi: 10.3390/medicina57090895.
6. Frey N, Bodmer M, Bircher A, et al. Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with commonly prescribed drugs in outpatient care other than anti-epileptic drugs and antibiotics: A population-based case-control study. *Drug Saf.* 2019 Jan;42(1):55-66. doi: 10.1007/s40264-018-0711-x.
7. Bulat V, Licik R, Pondejlik N, Azdajic MD. Pholcodine-induced Stevens—Johnson syndrome in a patient with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2022 Jul;98(1161):499-500. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139892. Epub 2021 Apr 20.
8. Muhd Besari A, Lim JA, Vellaichamy PT, et al. Stevens—Johnson syndrome as a primary skin manifestation of COVID-19. *Postgrad Med J.* 2022 Mar;98(e2):e70. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140778.
9. Abdelgabar A, Elsayed M. Case of erythema multiforme/Stevens—Johnson syndrome: an unusual presentation of COVID-19. *J R Coll Physicians Edinb.* 2021 Jun;51(2):160-1. doi: 10.4997/JRCPE.2021.214.
10. Pagh P, Rossau AK. COVID-19 induced Stevens—Johnson syndrome. *Ugeskr Laeger.* 2022 Mar 7;184(10):V10210804.
11. Shahraiki T, Hassanpour K, Arabi A, et al. Corona virus disease 2019-associated Stevens—Johnson syndrome: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jul 12;21(1):274. doi: 10.1186/s12886-021-02033-y.
12. Manciu C, Lacatusu GA, Vata A, et al. Concomitance or consequence? Stevens—Johnson syndrome in COVID-19: A case report. *Exp Ther Med.* 2022 Apr;23(4):257. doi: 10.3892/etm.2022.11182. Epub 2022 Feb 2.
13. Oakley AM, Krishnamurthy K. Stevens—Johnson Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323>
14. Барденикова СИ, Пенътковская ОС, Исаева ЕК. Синдром Стивенса—Джонсона — иммунная катастрофа. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2019; 2(1):66—72. [Bardenikova SI, Pen'tkovskaya OS, Isaeva EK. Stevens—Johnson syndrome is an immune catastrophe. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya.* 2019;2(1):66—72. (In Russ.)].
15. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci.* 2014 Jul;59(7):1630-7. doi: 10.1007/s10620-014-3029-2. Epub 2014 Jan 25.
16. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *Hepatology.* 2020 Sep;72(3):807-17. doi: 10.1002/hep.31404.
17. Kunoutsuor SK, Laukkanen JA. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):e72-e74. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.043. Epub 2020 Jun 21.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
19. Bongiovanni M, Zago T. Acute hepatitis caused by asymptomatic COVID-19 infection. *J Infect.* 2021 Jan;82(1):e25-e26. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.001. Epub 2020 Sep 3.
20. Anirvan P, Bharali P, Gogoi M, et al. Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome — what we know so far. *World J Hepatol.* 2020 Dec 27;12(12):1182-97. doi: 10.4254/wjh.v12.i12.1182.
21. Chen T, Song J, Liu H, et al. Positive Epstein—Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep.* 2021 May 25;11(1):10902. doi: 10.1038/s41598-021-90351-y.
22. Nadeem A, Suresh K, Awais H, Waseem S. Epstein—Barr Virus Coinfection in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021 Jan-Dec;9:23247096211040626. doi: 10.1177/23247096211040626.
23. Paolucci S, Cassaniti I, Novazzi F, et al; San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:315-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.051. Epub 2020 Dec 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.06.2022/29.07.2022/2.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

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

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

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

Аронова Е. С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

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

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

Инфекции и системные васкулиты

Белов Б.С., Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

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

Инфекции и системные васкулиты (СВ) характеризуются взаимным влиянием, что повышает риск возникновения, усугубляет течение и исход заболевания. В обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся как триггерной роли инфекций в развитии СВ, так и коморбидных инфекций (КИ), осложняющих течение заболевания. Распознавание инфекционной этиологии СВ имеет большое значение, поскольку требует всестороннего обследования и при необходимости раннего и полноценного этиотропного лечения. Поскольку СВ per se и применение как индукционной, так и поддерживающей иммуносупрессивной терапии являются значимыми факторами риска вторичных КИ, особое внимание необходимо уделять предупреждению последних, включая вакцинопрофилактику, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: системные васкулиты; васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; коморбидные инфекции; пневмоцистная пневмония; профилактика.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Егорова ОН, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Инфекции и системные васкулиты. Современная ревматология. 2022;16(5):75–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-75-81

Infections and systemic vasculitis

Belov B.S., Egorova O.N., Tarasova G.M., Muravieva N.V.

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

Infections and systemic vasculitis (SV) are characterized by mutual influence, which increases the risk of occurrence, aggravates the course and outcome of the disease. The review considers the issues related to both the trigger role of infections in the development of SV and comorbid infections (CI) that complicate the course of the disease. Recognition of the infectious etiology of SV is of great importance, since it requires a comprehensive examination and, if necessary, early and complete etiotropic treatment. Since SV per se and the use of both induction and maintenance immunosuppressive therapy are significant risk factors for secondary CIs, special attention should be paid to the prevention of the latter, including vaccination, primarily against influenza and pneumococcal infections.

Keywords: systemic vasculitis; vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; comorbid infections; pneumocystis pneumonia; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Egorova ON, Tarasova GM, Muravieva NV. Infections and systemic vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):75–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-75-81

Сегодня достигнут существенный прогресс в изучении этиологии, патогенеза и терапии ревматических заболеваний (РЗ). Одной из множества нерешенных задач остается исследование взаимоотношения микро- и макроорганизма с дисбалансом иммунной системы. Большой интерес для клиницистов, в первую очередь для ревматологов и терапевтов, представляет влияние инфекционного фактора на иммунитет. Так, в настоящее время известно около 30 инфекционных агентов, которые могут быть причиной РЗ. Вместе с тем несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), которые оказывают значительное воздействие на течение основного заболевания и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Значимость КИ в последние годы существенно возросла в связи с активным внедрением в ревматологическую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов.

Все это в полной мере относится к системным васкулитам (СВ) – гетерогенной группе заболеваний, основным мор-

фологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и степени и характера экстраваскулярного воспалительного процесса. СВ принадлежат к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека [1].

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся триггерной роли инфекций в развитии СВ, а также КИ, осложняющие течение заболевания.

Инфекция как триггерный фактор СВ

В литературе активно обсуждается этиологическая роль тех или иных инфекционных агентов в возникновении или обострении различных видов васкулитов [2]. С.А. Stegeman и соавт. [3] показали, что длительное лечение ко-тримоксазолом снижало число рецидивов у больных гранулематозом с полиангиитом (ГПА) в стадии ремиссии. Это снижение было особенно заметно в отношении рецидивов с поражением

верхних дыхательных путей. Кроме того, выявлено значимо меньшее число респираторных и иных инфекций у пациентов, получавших ко-тримоксазол, по сравнению с использовавшими плацебо. Следовательно, препарат оказывал защитное действие, предотвращая инфекции. Однако проанализировать возможную связь специфических инфекций с рецидивом ГПА не удалось, поскольку микроорганизм-инфектоген был идентифицирован только в 28% всех инфекционных эпизодов. В то же время, по данным метаанализа, выполненного итальянскими авторами, применение ко-тримоксазола не соотносилось со снижением риска обострения СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [4].

Антитела к различным катионным компонентам цитоплазмы нейтрофилов встречаются при широком спектре инфекций. Так, описаны случаи присутствия АНЦА у больных инфекционным эндокардитом [5], туберкулезом [6], кандидозом [7] и др. Связь формирования АНЦА с инфекциями подтверждается тем, что последние могут вызывать активацию нейтрофилов и нетоз [8], а также увеличивать продукцию цитокинов и последующее праймирование нейтрофилов [9], запуская таким образом ряд предполагаемых механизмов образования указанных антител. Показано, что продукция антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) выявляется после некоторых инфекций и может привести к развитию СВ или гломерулонефрита [10–13].

В качестве триггеров IgA-СВ могут выступать стрептококки, *S. aureus*, *Helicobacter pylori*, вирус ветряной оспы, парвовирус, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус (ЦМВ) и др. [14].

Узелковый полиартериит (УП). Ведущим примером этиологической роли вирусной инфекции в развитии СВ является УП, который встречается примерно у 0,4–2% пациентов с различными формами вирусного гепатита В (НВВ). В исследовании, проведенном в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, поверхностный австралийский антиген (НВsAg) обнаружен в сыворотке крови у 37 (56,9%) из 65 больных УП [15], что согласуется с данными других авторов о наличии этого антигена более чем у 50% таких пациентов [16]. УП, ассоциированный с инфекцией, вызванной НВВ, характеризуется весьма тяжелым течением. Его важнейшие клинические проявления – быстро прогрессирующая потеря массы тела с нередким развитием далеко зашедшей кахексии, а также лихорадка, астения, артралгии и миалгии. Особенностью клинического течения НВВ-ассоциированного УП является крайне редкое поражение легких, которое, между тем, весьма типично для этого заболевания в отсутствие НВВ-инфекции. В то же время при ее наличии чаще возникают инфаркты почек и злокачественная артериальная гипертензия. Для НВВ-ассоциированного УП характерна значимо более высокая смертность больных в течение первого года болезни. По данным Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, 5-летняя выживаемость у больных с НВВ-антигенемией составляет 28%, при отсутствии инфицирования – 55% [15].

Криоглобулинемический васкулит (КВ). КВ – одно из внепеченочных проявлений у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (НСV). По данным отечественных авторов, частота развития КВ у больных НСV со смешанной криоглобулинемией составляет 15,9%. Клиническая картина КВ характеризуется высокой вариабельностью симптомов и тя-

жести течения. Внедрение в клиническую практику высокоэффективной и безопасной терапии препаратами прямого противовирусного действия в сочетании с ритуксимабом (РТМ) у больных НСV с тяжелыми формами КВ позволит улучшить прогноз заболевания [17].

Клинические проявления у больных васкулитом в рамках ВИЧ-инфекции весьма разнообразны, зависят от калибра пораженных сосудов, могут возникать на любой стадии инфекции и варьируются от относительно легко протекающих кожных вариантов до тяжелых опасных для жизни форм. Так, при ВИЧ-ассоциированном УП в процесс могут вовлекаться мелкие сосуды кожи, мышц, периферических нервов и желудочно-кишечного тракта с более редким поражением почечных и других висцеральных артерий. Кавасаки-подобный синдром развивается у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов при умеренной или тяжелой иммуносупрессии, низком содержании CD4, высокой вирусной нагрузке, а также в рамках синдрома иммунной реконструкции. Указанный синдром имеет некоторые отличия от классических вариантов течения болезни у детей и взрослых без ВИЧ-инфекции. Поражение крупных сосудов встречается редко, как правило, у молодых людей на поздних стадиях заболевания с множественными аневризмами и окклюзионным поражением сонных, подключичных, бедренных и подколенных артерий [18]. В последние годы наблюдается снижение частоты ВИЧ-ассоциированных васкулитов, что, вероятно, связано с масштабным внедрением в клиническую практику более эффективной высокоактивной антиретровирусной терапии [19].

При тяжело протекающем COVID-19 диагноз АНЦА-СВ *de novo* может быть затруднен вследствие уже развившегося мультиорганного характера поражения и наличия цитоплазматических антител как проявления выраженного инфекционного процесса. В настоящее время в литературе описано 6 случаев АНЦА-СВ, имеющего четкую временную связь с COVID-19. Благодаря проведенной активной иммуносупрессивной терапии пациенты выжили, однако почти во всех случаях отмечались необратимые изменения в органах-мишенях [20]. Наблюдаемое при COVID-19 мультиорганное поражение тяжелого течения в сочетании с признаками воспалительного процесса, лимфопенией, гиперкоагуляцией и гетерогенной микрососудистой дисфункцией может имитировать картину вторичного СВ, в частности УП или КВ [21].

В период пандемии COVID-19 у части детей наблюдается мультисистемный воспалительный синдром (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C), который обладает рядом перекрестных клинических и лабораторных признаков с болезнью Кавасаки, сопровождается частым развитием молниеносного шока и тяжелым поражением миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью и, вероятно, связан с генерализованным сосудистым повреждением. Особенностью данного синдрома являются высокая частота абдоминальных симптомов и кардиогенного шока, а также низкая встречаемость пневмонии [22]. Этот синдром также может развиваться у взрослых пациентов (Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults, MIS-A), обычно через 4 мес после острой фазы COVID-19. При этом отмечается полиорганный дисфункция, часто требующая госпитализации в отделение интенсивной терапии, в то время как у небольшой части пациентов может возникнуть болезнь Кавасаки [23]. Следует подчеркнуть, что быстрое иммуномодулирующее лечение

способно привести к регрессу повреждения миокарда и устранению дисфункции левого желудочка [24].

В исследовании итальянских авторов при позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии у взрослых пациентов с сохранявшимися симптомами (одышка, утомляемость, боль в груди, артралгии) после перенесенного COVID-19 выявлено более высокое соотношение максимального накопления радиофармпрепарата в сосудистой стенке и в крови в просвете сосудов, которое наблюдалось в грудной аорте, правой подвздошной артерии и бедренной артерии, по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о стойкости сосудистого воспалительного процесса, который может обуславливать сохранение симптоматики в отдаленном периоде [25]. Описано развитие тяжелого АНЦА-СВ в рамках постковидного синдрома спустя 1 мес после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции [26]. Показано, что вакцинация против COVID-19 может осложняться формированием различных типов васкулитов, включая АНЦА-СВ [27–29].

Инфекция как осложнение СВ

Наличие системного воспалительного процесса и возникающая в связи с этим необходимость активной иммуносупрессивной терапии являются важнейшими предпосылками для развития КИ у больных СВ. Как показали наблюдательные исследования, частота КИ у больных АНЦА-СВ колебалась от 20 до 60% [30, 31]. При ретроспективном анализе данных 113 больных ГПА (медиана наблюдения – 6 лет), выявлено 53 случая КИ, развившихся у 38 (31%) пациентов во время индукционной и поддерживающей терапии [32], что совпадало с данными норвежских авторов (32,4%) [33] и было несколько ниже по сравнению с результатами других исследователей (40%) [34].

В китайской когорте пациентов с впервые выявленным АНЦА-СВ частота развития КИ в целом составила 34,7% при медиане длительности наблюдения 15 мес. В течение первых 3 мес после начала заболевания КИ развивались в 64% случаев, через 6 мес – в 74%. Факторами риска КИ были более старший возраст на момент установления диагноза (относительный риск, ОР 1,003; 95% доверительный интервал, ДИ 1,000–1,006), курение (ОР 2,338; 95% ДИ 1,236–4,424), исходный уровень креатинина сыворотки $\geq 5,74$ мг/дл (ОР 2,153; 95% ДИ 1,323–3), содержание CD4+T-клеток < 281 /мкл (ОР 1,813; 95% ДИ 1,13–2,9) и внутривенное введение циклофосфамида – ЦФ (ОР 1,951; 95% ДИ 1,52–2,74) [35]. К факторам риска КИ при СВ также относят лейко- и лимфопению, гипогаммаглобулинемию, зависимость от почечного диализа, высокую кумулятивную дозу и длительность лечения глюкокортикоидами (ГК), интенсивную терапию с использованием ЦФ [36]. Метаанализ, в который вошли четыре исследования и в общей сложности 888 испытуемых, показал, что в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с включением пациентов с ГПА, микроскопическим полиангиитом (МПА), эозинофильным ГПА и УП, получавших ЦФ в средних кумулятивных дозах 2,7–50,4 г в сочетании с ГК (средняя кумулятивная доза – 6–13 г), частота тяжелых КИ составила 2,2%, любых КИ – 5,6%, смертности, связанной с КИ, – 1,7% в год из расчета на 1 г ЦФ [37].

В соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant

Association) [38] РТМ позиционируется как препарат первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА, который не уступает в этом отношении ЦФ и демонстрирует лучшие отдаленные результаты. В то же время его применение повышает восприимчивость пациентов к серьезным КИ. По данным ретроспективного совместного исследования, выполненного в ревматологических центрах Швеции и Мексики, частота тяжелых КИ у больных АНЦА-СВ, получавших РТМ, составила 24% [39]. К факторам риска КИ при лечении РТМ относят увеличение возраста, нарушение функции почек и снижение массы тела [39, 40]. Недавно опубликованные результаты байесовского метаанализа РКИ показали, что микрофенолата мофетил был, по всей вероятности, наиболее безопасным препаратом в отношении КИ у больных АНЦА-СВ, далее следовали ЦФ, азатиоприн, РТМ и метотрексат [41]. У больных АНЦА-СВ, протекавшим без гломеруло-нефрита и легочных кровотечений, добавление преднизолона в высоких дозах (1 мг/кг/сут) к терапии РТМ значимо повышало риск развития серьезных КИ ($p=0,04$) [42].

Пневмония была наиболее частым типом КИ (71,8%), а спектр патогенов включал бактерии (78,6%), грибы (12,6%) и вирусы (8,7%) [35]. Оппортунистические инфекции (ОИ) также осложняют течение АНЦА-СВ. В частности, из 53 случаев КИ, наблюдавшихся у пациентов с ГПА, было верифицировано 8 ОИ, включая системные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, диссеминированные ЦМВ-инфекции, церебральный токсоплазмоз, осложнившийся ВИЧ-инфицированием, и кандидоз пищевода у больного стероидным диабетом [32]. Из 35 случаев КИ, послуживших причиной госпитализации больных АНЦА-СВ, 17 были вызваны ОИ (в том числе пневмоцистозом и Varicella Zoster Virus – по 6 случаев) [33]. В течение 4,5 лет наблюдения за французской когортой из 93 пациентов с ГПА ОИ, в том числе пневмоцистная пневмония (ППн), ЦМВ- и микобактериальная инфекции, стали причиной 8 из 10 летальных исходов [34].

ППн. В рамках рассматриваемой проблемы несомненного внимания заслуживает ППн, которая отличается высокой частотой летальных исходов как при СВ, так и при РЗ в целом, т. е. более 40%. На сегодняшний день среди всех РЗ наиболее надежные данные в пользу необходимости профилактики ППн получены у больных ГПА. Согласно ретроспективным исследованиям, частота ППн при ГПА составляет 60–120 случаев на 10 тыс. пациенто-лет [43, 44.]. По данным метаанализа, включавшего 529 больных ГПА, ППн развилась в 125 случаях, из которых в 47% наблюдался летальный исход [45]. По мнению французских авторов, УП также относится к РЗ с высоким риском развития ППн (ОР 18,3; 95% ДИ 4,9–63,4) [46]. Имеются отдельные сообщения о возникновении ППн у больных МПА [47, 48].

Определенные представления о пользе профилактики ППн при СВ дают клинические исследования. В работе французских ученых, изучавших эффективность и переносимость различных схем применения ЦФ у больных ГПА, ППн развилась в 10 (20%) из 50 случаев. Учитывая высокую частоту ППн в первые 12 мес лечения, в дальнейшем в протокол исследования было включено применение ко-тримоксазола с профилактической целью [49]. В исследовании RITUXVAS сопоставляли эффективность и безопасность РТМ и ЦФ, применявшихся для индукционной терапии у 44 больных АНЦА-СВ с поражением почек. ППн не наблюдали ни в одном случае [50]. В ходе продолженной части

сходного по дизайну исследования RAVE, в котором все пациенты (n=197) получали профилактику ко-тримоксазолом, ППн зарегистрирована только в 1 наблюдении, что связывают с низкой комплаентностью [51]. В исследовании L. Guillevin и соавт. [52], включавшем 115 больных АНЦА-СВ, использовавших РТМ или азатиоприн в режиме поддерживающей терапии, профилактику ко-тримоксазолом назначали при количестве CD4+ клеток <250/мл. ППн развилась только в 1 случае. По мнению А. Kronbichler и соавт. [36], профилактика ППн в период индукционной терапии АНЦА-СВ необходима всем пациентам до тех пор, пока суточная доза ГК >10 мг, а количество CD4+ клеток <300/мл.

Эксперты EULAR поддерживают профилактику ППн с помощью ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех больных АНЦА-СВ, получающих ЦФ при отсутствии противопоказаний [38].

Эксперты ACR (American College of Rheumatology) условно рекомендуют профилактику ППн для пациентов с ГПА/МПА, которые находятся на терапии РТМ или ЦФ. При этом отмечается, что в инструкции по назначению РТМ пациентам с ГПА или МПА есть указание на необходимость проведения профилактики ППн в течение ≥ 6 мес после введения последней дозы РТМ. Хотя многие члены Комиссии по голосованию ACR были твердо убеждены в том, что пациентам с ГПА/МПА, получающим ЦФ или РТМ, должна проводиться профилактика ППн, эта рекомендация является условной, учитывая отсутствие доказательств среднего или высокого качества, непосредственно относящихся к данному вопросу, и потенциальную токсичность лекарств, используемых для профилактики. Профилактика ППн также должна быть рассмотрена для пациентов с МПА и ГПА, получающих ГК в умеренных (например, >20 мг/сут) или более высоких дозах в комбинации с метотрексатом, азатиопринном или микофенолатом мофетиллом [53].

Фармакоэкономический анализ профилактики ко-тримоксазолом у больных ГПА продемонстрировал увеличение числа лет, скорректированных по качеству жизни (Quality-adjusted life years, QALY), и экономию расходов более чем на 1000 долл. [54].

Течение COVID-19 у больных СВ

В ретроспективное когортное исследование, выполненное на базе врачебного регистра Глобального ревматологического альянса COVID-19, были включены больные с первичным СВ и ревматической полимиалгией. Полученные на модели многомерной порядковой регрессии факторы, связанные с более высокими шансами худших исходов COVID-19, включали пожилой возраст (на каждое дополнительное десятилетие возраста отношение шансов, ОШ 1,60; 95% ДИ 1,33–1,91), использование РТМ (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,15–4,01), ЦФ (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,10–16,75) и умеренную или высокую активность заболевания (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,01–4,31). У пациентов, у которых COVID-19 был диагностирован в период с 1 октября 2020 г. по 12 апреля 2021 г., вероятность тяжелых

исходов была ниже, чем у пациентов, которым этот диагноз был установлен до 15 июня 2020 г. (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27–0,81), что вероятно, обусловлено накоплением данных о новой коронавирусной инфекции и повышением качества медицинской помощи. В целом пожилой возраст, большее число сопутствующих состояний, высокая активность заболевания и прием преднизолона в дозе ≥ 10 мг/сут были связаны с худшими исходами COVID-19 у больных СВ [55].

Необходимо отметить, что вакцинация пациентов с ИВРЗ, включая СВ, против SARS-CoV-2 хорошо переносится, в целом безопасна и позволяет существенно снижать риск возникновения этой инфекции [56]. Имеются отдельные сообщения о поствакцинальных рецидивах заболевания у пациентов с АНЦА-СВ и IgA-С [57, 58]. Подчеркивается необходимость избегать (по мере возможности) в период пандемии перерывов в лечении, поскольку это способно привести к обострению заболевания [59].

Исходы

Инфекции являются основной причиной летальных исходов у больных СВ. В китайском исследовании 26 из 101 пациента умерли на ранних стадиях после установления диагноза заболевания, в том числе 14 – из-за пневмонии и 2 – из-за септицемии [60]. Инфекции также были основной причиной смерти в японской когорте (60%) [61]. О. Flossmann и соавт. [62] обобщили данные нескольких РКИ со средним сроком наблюдения 5,2 года. Общий уровень смертности составил 25% (133 из 535 пациентов), при этом КИ оказались ведущей причиной гибели пациентов в течение первого года болезни (48%) и в дальнейшем входили в тройку основных причин летальных исходов (20%). В частности, инфекции нижних дыхательных путей (n=26) и септицемия неуточненной этиологии (n=15) были связаны с плохим исходом.

Заключение

Таким образом, в современных условиях инфекция и СВ влияют друг на друга, повышая риск возникновения и усугубляя течение и исход заболевания. Большое значение имеет распознавание инфекционной этиологии СВ, что требует всестороннего обследования и при необходимости раннего и полноценного этиотропного лечения. Поскольку СВ *per se* и применение как индукционной, так и поддерживающей иммуносупрессивной терапии являются значимыми факторами риска вторичных КИ, необходимо уделять особое внимание предупреждению последних, включая вакцинопрофилактику, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Иммунизацию указанными вакцинами следует проводить сразу после установления диагноза СВ, до назначения иммуносупрессоров, с целью достижения оптимального поствакцинального ответа.

Будущие исследования целесообразно направить на поиск прогностических факторов КИ, что поможет персонализировать терапию и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

1. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 616 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 616 p.]
2. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, et al. Overview of infections as an etiologic factor and complication in patients with vasculitides. *Rheumatol Int*. 2022 May;42(5):759-70. doi: 10.1007/s00296-022-05100-9. Epub 2022 Feb 14.
3. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103.
4. Monti S, Delvino P, Riboli M, et al. The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3553-64. doi: 10.1093/rheumatology/keab267.
5. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022 Jun 23. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w. Online ahead of print.
6. Huan G, Yang G, Xiao-Yu Q, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jul-Aug;51(4):475-8. doi: 10.1590/0037-8682-0400-2017.
7. Choi H, Park YB, Song J, Lee SW. Unclassifiable repeated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity in diseases other than ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol*. 2021 Apr 27. doi: 10.1007/s00393-021-00998-1. Online ahead of print.
8. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2016 Jun 30;7:256. doi: 10.3389/fimmu.2016.00256.
9. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*. 2016 Mar;1(4):205-15. doi: 10.1159/000442323. Epub 2015 Dec 3.
10. Lizarraga KJ, Florindez JA, Daftarian P, et al. Anti-GBM disease and ANCA during dengue infection. *Clin Nephrol*. 2015 Feb;83(2):104-10. doi: 10.5414/CN108217.
11. Asano S, Mizuno S, Okachi S, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis Superimposed on Infection-related Glomerulonephritis Secondary to Pulmonary Mycobacterium avium Complex Infection. *Intern Med*. 2016;55(17):2439-45. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6588. Epub 2016 Sep 1.
12. Addy C, Doran G, Jones AL, et al. Microscopic polyangiitis secondary to Mycobacterium abscessus in a patient with bronchiectasis: a case report. *BMC Pulm Med*. 2018 Nov 19;18(1):170. doi: 10.1186/s12890-018-0732-3.
13. Hashimoto S, Aizawa T, Watanabe S, et al. Osteomyelitis-related glomerulonephritis with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity. *Pediatr Int*. 2020 Feb;62(2):236-8. doi: 10.1111/ped.14080.
14. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IgA Vasculitis: Etiology, Treatment, Biomarkers and Epigenetic Changes. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 14;22(14):7538. doi: 10.3390/ijms22147538.
15. Абдурахманов ДТ, Розина ТП, Новиков ПИ. HBV-ассоциированный узелковый полиартериит. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012;(3):67-71. [Abdurakhmanov DT, Rozina TP, Novikov PI. HBV-associated nodular polyarteritis. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy. 2012;(3):67-71. (In Russ.)].
16. Семенкова ЕН. Системные некротизирующие васкулиты. Москва: Русский врач; 2001. 96 с. [Semenkova EN. *Sistemnye nekrotiziruyushchie vaskulity* [Systemic necrotizing vasculitis]. Moscow: Russkii vrach; 2001. 96 p.]
17. Игнатова ТМ, Козловская ЛВ, Гордовская НБ, и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. Терапевтический архив. 2017;(5):45-62. [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;(5):45-62. (In Russ.)].
18. Vega LE, Espinoza LR. Vasculitides in HIV Infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug 26;22(10):60. doi: 10.1007/s11926-020-00945-0.
19. Vega LE, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2515-22. doi: 10.1007/s10067-020-05082-8. Epub 2020 Apr 15.
20. Giryas S, Bragazzi NL, Bridgewood C, et al. COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary Endothelial Cells. *Semin Immunopathol*. 2022 May;44(3):375-90. doi: 10.1007/s00281-022-00928-6. Epub 2022 Apr 12.
21. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1105-8. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6. Epub 2020 Apr 28.
22. Брегель ЛВ, Костик ММ, Фелль ЛЗ и др. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;(6):209-19. [Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020;(6):209-19. (In Russ.)].
23. Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
24. Fabi M, Filice E, Biagi C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: One Year after the Onset of the Pandemic in a High-Incidence Area. *Viruses*. 2021 Oct 7;13(10):2022. doi: 10.3390/v13102022.
25. Sollini M, Ciccirelli M, Cecconi M, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1460-6. doi: 10.1007/s00259-020-05084-3.
26. Morris D, Patel K, Rahimi O, et al. ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101549. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101549. Epub 2021 Nov 11.
27. Cavalli G, Colafrancesco S, De Luca G, et al. Cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):e743-e744. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00309-X.
28. Nappi E, De Santis M, Paoletti G, et al. New Onset of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Following mRNA-Based COVID-19 Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 3;10(5):716. doi: 10.3390/vaccines10050716.
29. Al-Yafeai Z, Horn BJM, Terraccaine W, et al. A Case of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis Post COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2022 Mar 14;14(3):e23162. doi: 10.7759/cureus.23162.
30. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):257-66. doi: 10.1002/art.27763.
31. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and

- maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3770-8. doi: 10.1002/art.34584.
32. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):658-63. doi: 10.1136/ard.2008.088302.
33. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 May;15(5):611-8. doi: 10.1093/ndt/15.5.611.
34. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51(1):83-91. doi: 10.1002/art.20082.
35. Yang L, Xie H, Liu Z, et al. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2018 Jun 14;19(1):138. doi: 10.1186/s12882-018-0933-2.
36. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* 2015 Mar;45(3):346-68. doi: 10.1111/eci.12410.
37. Jung M, Barra L. Rate of infections in severe necrotising vasculitis patients treated with cyclophosphamide induction therapy: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Mar-Apr;36 Suppl 111(2):129-34.
38. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
39. Segelmark L, Flores-Suarez L, Mohammad A. Severe infections in patients with ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(1):205-12. doi: 10.1093/rheumatology/keab293.
40. Odler B, Windpessl M, Krall M, et al. The Risk of Severe Infections Following Rituximab Administration in Patients With Auto-immune Kidney Diseases: Austrian ABCDE Registry Analysis. *Front Immunol.* 2021 Oct 29;12:760708. doi: 10.3389/fimmu.2021.760708. eCollection 2021.
41. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, methotrexate, and cyclophosphamide versus azathioprine as maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022 Feb;60(2):97-105. doi: 10.5414/CP204053.
42. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jun 1;325(21):2178-87. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
43. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al. Factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Dec;54(12):991-4.
44. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Mar;151(3 Pt 1):795-9. doi: 10.1164/ajrcm/151.3.Pt_1.795.
45. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):663-70. doi: 10.1007/s10067-006-0441-9. Epub 2006 Dec 21.
46. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med.* 2014 Dec;127(12):1242.e11-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010. Epub 2014 Jul 21.
47. Li J, Huang XM, Fang WG, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol.* 2006 Jun;12(3):114-7. doi: 10.1097/01.rhu.0000221794.24431.36.
48. Zhang Y, Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. *Rheumatol Int.* 2014 Dec;34(12):1765-71. doi: 10.1007/s00296-014-3073-4. Epub 2014 Jun 20.
49. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997 Dec;40(12):2187-98. doi: 10.1002/art.1780401213.
50. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
51. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1213277.
52. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.
53. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
54. Chung JB, Armstrong K, Schwartz S, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1841-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1841::AID-ANR21>3.0.CO;2-Q.
55. Sattui SE, Conway R, Putman MS, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with primary systemic vasculitis or polymyalgia rheumatica from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Dec;3(12):e855-e864. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00316-7. Epub 2021 Nov 5.
56. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490. Epub 2021 Dec 31.
57. David R, Hanna P, Lee K, Ritchie A. Relapsed ANCA associated vasculitis following Oxford AstraZeneca ChAdOx1-S COVID-19 vaccination: A case series of two patients. *Nephrology (Carlton).* 2022 Jan;27(1):109-10. doi: 10.1111/nep.13993. Epub 2021 Nov 9.
58. Kondo M, Yamanaka K. Possible HSP reactivation post-COVID-19 vaccination and booster. *Clin Case Rep.* 2021 Oct 28;9(10):e05032. doi: 10.1002/ccr3.5032. eCollection 2021 Oct.
59. Dharia T, Venkatachalam S, Baker JF, et al. Medication Interruptions and Subsequent Disease Flares During the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Online Study of Patients With Rheumatic Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 May;74(5):733-40. doi: 10.1002/acr.24837.
60. Chen YX, Yu HJ, Zhang W, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(5):343-9. doi: 10.1159/000165117. Epub 2008 Oct 23.
61. Itabashi M, Takei T, Yabuki Y, et al. Clinical outcome and prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(1):c21-7. doi: 10.1159/000286346. Epub 2010 Feb 19.
62. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. 2011 Mar;70(3):488-94. doi: 10.1136/ard.2010.137778.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.07.2022/3.09.2022/7.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по темам №1021051503137-7 и №1021051402790-6.

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

The investigation has been conducted within government program, scientific topics №1021051503137-7 and №021051402790-6.

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.

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

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

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

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

Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Руцкая-Морошан К.С.¹, Абишева С.Т.¹, Лиля А.М.^{2,3}

¹НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Обзор посвящен взаимосвязи патогенетических механизмов коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Обобщены современные знания о патогенезе COVID-19, в том числе общие с ИВРЗ механизмы коагулопатии, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, антифосфолипидных антител. Проанализированы наличие и клиническая значимость выявления различных аутоантител при COVID-19, которые, вероятно, играют патогенетическую роль в нарушении регуляции иммунитета. На основании данных последних исследований рассматриваются факторы риска и особенности тяжелого течения инфекции у пациентов с ИВРЗ.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; факторы риска; аутоантитела; противоревматические препараты.

Контакты: Кристина Станиславовна Руцкая-Морошан; rutskayakristina@gmail.com

Для ссылки: Руцкая-Морошан КС, Абишева СТ, Лиля АМ. Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2022;16(5):82–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-82-87

Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases

Rutskaya-Moroshan K.S.¹, Abisheva S.T.¹, Lila A.M.^{2,3}

¹Astana Medical University, Nur-Sultan; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

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

¹49A, Beibitshilik Street, Nur-Sultan 010000, Kazakhstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The review is devoted to the relationship between the pathogenetic mechanisms of coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases (IRD). The current knowledge on the pathogenesis of COVID-19 is summarized, including the mechanisms of coagulopathy, hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, and antiphospholipid antibodies that are common with IRD. The presence and clinical significance of detection of various autoantibodies in COVID-19, which probably play a pathogenetic role in immune dysregulation, were analyzed. Based on the data of recent studies, risk factors and features of the severe course of infection in patients with IRD are considered.

Keywords: COVID-19; immunoinflammatory rheumatic diseases; risk factors; autoantibodies; antirheumatic drugs.

Contact: Kristina Stanislavovna Rutskaya-Moroshan; rutskayakristina@gmail.com

For reference: Rutskaya-Moroshan KS, Abisheva ST, Lila AM. Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):82–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-82-87

30 января 2020 г. ВОЗ признала вспышку новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения. За последние 2 года медицинское сообщество накопило достаточно знаний об этой инфекции, а большое количество публикаций привело к появлению термина «COVID-19-инфекция» [1]. Так, на апрель 2022 г. в базе

данных PubMed по ключевому слову «COVID-19» насчитывалось более 240 тыс. источников.

Патогенетические аспекты COVID-19

В качестве основных механизмов развития COVID-19 рассматривают вирус-индуцированную десинхронизацию врожденного и приобретенного иммунитета [2, 3]. Вирус

ОБЗОРЫ / REVIEWS

*Патофизиологические особенности течения COVID-19.*

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Pathophysiological features of the COVID-19 course.

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

проникает в клетки альвеолярного эпителия через корцепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 [4], после чего происходит процесс репликации с образованием нуклеокапсидов. Зараженные пневмоциты выделяют цитокины и маркеры воспаления, такие как интерлейкин (ИЛ) 1 α / β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 и ИЛ12, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон (ИФН) λ и β , хемокин CXCL10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) и воспалительный белок макрофагов 1 α (MIP1 α) [5], индуцирующие повреждение эндотелия (эндотелиопатии/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатии), которое является ведущим в механизме гиперкоагуляции при COVID-19 [6]. Известно, что ИФН I типа и ИЛ7 необходимы для запуска эффективного иммунного ответа, а ИЛ6, ИЛ8, ИЛ1 β и ФНО α – для развития цитокинового шторма [2], или COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [7].

Альвеолярные макрофаги секретируют цитокины и хемокины, однако лимфоцитарная дисфункция ведет к нарушению адаптивного иммунного ответа. Гиперпродукция широко спектра про-, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления вызывает диффузное повреждение альвеол с нарушением сосудистой проницаемости, состояние гиперкоагуляции, венозные и артериальные тромбозы и, как следствие, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [8]. Патофизиологические особенности течения COVID-19 представлены на рисунке.

Особый интерес вызывает проблема тромбовоспаления, или иммунотромбоза [9, 10]. Высокая смертность пациентов с COVID-19 наряду с тромботической микроангиопатией обусловлена артериальными и венозными тромбозами средних и крупных сосудов [11]. Наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови, увеличение концентрации фибриногена, D-димера и удлинение активированного частичного тром-

бопластинного времени при SARS-CoV-2 [12] наводят на мысль об общности патогенетических механизмов коагулопатии и антифосфолипидного синдрома (АФС), в частности его потенциально летальной формы – катастрофического АФС (кАФС). При этом генерализованная микротромбоангиопатия сочетается с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Патогенетическое сходство COVID-19 с АФС и кАФС представлено в табл. 1.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), продуцируемые бактериальными компонентами, белками системы комплемента, аФЛ и медиаторами воспаления, участвуют в тромбогенезе при COVID-19 [13] и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [14]. Такая взаимосвязь, вероятно, объясняется двунаправленным действием НВЛ как источника аутоантигенов и индуктора синтеза провоспалительных медиаторов [2]. Отмечена ассоциация между компонентами НВЛ, обнаруженными в сыворотке больных COVID-19, и тяжестью инфекции [15] и тромбообразованием [16].

Известно, что аФЛ способны активировать эндотелий при развитии АФС [17]. Однако, несмотря на наличие «входной молекулы» (ACE2) [4] к воздействию SARS-CoV-2 на поверхности эндотелия, эндотелиальный тропизм вируса остается предметом обсуждения.

В начальный период пандемии высокий уровень антител IgG к кардиолипину (аКЛ) расценивался как фактор риска тяжелого течения COVID-19 [18, 19]. U. Trahtenberg и соавт. [20] сравнили частоту обнаружения аФЛ у COVID-19-позитивных и COVID-19-негативных пациентов с дыхательной недостаточностью, находящихся в отделении интенсивной терапии. Частота выявления IgM аКЛ составила 21%, а IgG аКЛ – 48%, при этом наличие последних, независимо от позитивности по COVID-19, коррелировало с тяжестью заболевания и высокими титрами антинуклеарных антител (АНА). Связь между аКЛ и антицитокиновыми аутоантителами была выше у COVID-19-

Таблица 1. Механизмы развития АФС и COVID-19
Table 1. Mechanisms of development of APS and COVID-19

Патогенетический процесс	АФС	кАФС	COVID-19
Тромботическая ангиопатия	+/-	++	++
Воспаление эндотелия	+	++	++
Активация системы комплемента	+	+	++
НВЛ	+/-	?	++
Провоспалительные цитокины	+/-	++	++
Нарушение фибринолиза	+	?	++
аФЛ	++	++	+/-

позитивных больных. В то же время данные метаанализа не подтвердили влияния указанных антител на исходы COVID-19, включая тромбообразование, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальность [21]. Возможно, инициировать выработку аФЛ могут как вторичные инфекции на фоне COVID-19 [22], так и сам вирус SARS-CoV-2.

Аутоантитела при COVID-19

Частой находкой при COVID-19, помимо аФЛ, являются антинуклеарные факторы с широким спектром АНА, характерных и для многих аутоиммунных заболеваний [23], и для вирусных инфекций [24]. В связи с обнаружением позитивных титров АНА у ряда здоровых лиц и пациентов с коморбидным фоном рекомендуется интерпретировать результаты анализа с учетом клинических проявлений [25]. В серии исследований проанализирована ассоциация АНА с тяжестью течения COVID-19 [26–29]. В табл. 2 обобщены результаты исследований, направленных на определение АНА методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа у пациентов с COVID-19.

Наибольшая частота АНА (50%) у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 зафиксирована в ретроспективном исследовании Z.W. Gao и соавт. [26]. При этом по частоте позитивности ($p=0,361$) и уровню АНА ($98,60 \pm 142,77$ и $184,83 \pm 191,24$ соответственно; $p=0,298$) больные с умеренным (37,5%) и критическим (58,5%) течением инфекции не различались. Частыми лабораторными изменениями являлись лимфопения, повышение уровня СРБ и ИЛ6. Были верифицированы «аутоиммунные» биомаркеры – анти-SSA/Ro-антитела, ассоциированные с интерстициальным заболеванием легких при синдроме Шёгрена [30] и ювенильной форме

дерматомиозита [31]. Распространенность анти-SSA/Ro 52 и 60 кДа, АНА составила 20, 25 и 50% соответственно.

В работе S. Pascolini и соавт. [28] было показано, что распространенность АНА в группе больных с неблагоприятным течением COVID-19 была значительно ($p=0,008$) выше (86%), чем среди пациентов с благоприятным течением инфекции (27%). При поступлении в первой группе отмечались более высокая частота дыхания по сравнению со второй (23 и 16 в минуту соответственно; $p=0,03$), а также более высокие уровни ИЛ6 и СРБ. Летальность пациентов с аутоантителами и без таковых составила 40 и 5,5% соответственно ($p=0,03$). Медиана титров АНА достигала 1:640, а их диапазон – от 1:160 до 1:5120. При COVID-19 обнаруживались различные уровни (2,1–20%) антител к циклическому цитруллиновому пептиду [29].

Наиболее часто встречался ядерный тип свечения АНА. Антигенную мишень данного типа свечения представляет белок топоизомеразы I (Scf170), являющийся серологическим маркером системной склеродермии (ССД). К основным вариантам патологии респираторной системы при ССД относят легочную артериальную гипертензию и рестриктивное поражение легких с развитием интерстициальной пневмонии [32, 33]. Можно предположить, что АНА-позитивные пациенты имеют повышенный риск развития тяжелой интерстициальной пневмонии при COVID-19.

Риск возникновения COVID-19 при аутоиммунных ревматических заболеваниях (АИРЗ)

Пандемия привлекла внимание к проблемам иммунопатологии заболеваний, а патогенетическое сходство COVID-19 с АИРЗ определило особое место ревматологии среди других медицинских специальностей [2, 3]. Известно, что частота инфекционных заболеваний [34], в частности COVID-19 [35], при АИРЗ повышена вследствие негативного влияния самого воспалительного процесса, иммуносупрессии, вызванной проводимой терапией, наличия коморбидного фона. Большое число работ посвящено оценке распространенности, факторов риска, особенностей течения и исходов COVID-19 у этой категории больных.

По данным ряда когортных исследований, связи между ИВРЗ, тяжестью COVID-19 и смертностью от этой инфекции

Таблица 2. Результаты исследований спектра АНА у пациентов с COVID-19
Table 2. Results of ANA spectrum studies in patients with COVID-19

Источник	Степень тяжести COVID-19	Возраст, годы	Число пациентов (мужчины/женщины)	Частота обнаружения, преобладающий подтип АНА
J. Zhong и соавт., 2020 [36], Китай	Тяжелое и критическое течение	42–85	21 (13/8)	50%, ядерный тип свечения
T. Gu и соавт., 2020 [37], Корея	Средняя степень тяжести и критическое течение	25–90	47 (9/38)	21,3%, ядерный тип свечения
C. Salvarani и соавт., 2020 [38], Греция	Тяжелое течение	43–85	21/8	34,5%, ядерный тип свечения
J.L. Pablos и соавт., 2020 [39], Италия	Средняя степень тяжести	22–90	17/16	33,3%, ядерный (36%) и пятнистый (36%) типы свечения

Таблица 3. Частота госпитализации и смертность у пациентов с АИРЗ/ИВРЗ и COVID-19
Table 3. Hospitalization rates and mortality in patients with autoimmune rheumatic diseases/IRD and COVID-19

Источник	АИРЗ/ИВРЗ	COVID-19	Частота госпитализации, ОШ/ОР (95% ДИ)	Смертность, ОШ/ОР (95% ДИ)
М. Reilev и соавт., 2020 [48], Дания	РА, СпА, СЗСТ, васкулиты (n=58 052)	Общая популяция (n=4,5 млн)	ОШ – 1,5 (1,1–1,9)	ОШ – 1,1 (0,8–1,6)
Е. J. Williamson и соавт., 2020 [49], Великобритания	РА, СКВ, псориаз (n=878 475)	Общая популяция (n=17 278 392)	Н/д	ОР – 1,19 (1,11–1,27)
S. L. Harrison и соавт., 2020 [50], США	АИРЗ (n=681)	Общая популяция COVID-19+ (n=31 461)	Н/д	ОР – 1,17 (0,85–1,60)
К. М. D'Silva и соавт., 2021 [51], США	АИРЗ (n=2379)	Популяция COVID-19+ без АИРЗ (n=2379)	ОР – 1,14 (1,03–1,26)	ОР – 1,08 (0,81–1,44)

Примечание. ОШ – отношение шансов; СпА – спондилоартрит; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; н/д – нет данных.

не выявлено [36–38]. Напротив, результаты ретроспективного мультицентрового исследования первой волны пандемии в Испании [39] показали, что у пациентов с АИРЗ риск инфицирования SARS-CoV-2 оказался на 30% выше, чем в общей популяции (относительный риск, ОР 1,3; 95% доверительный интервал, ДИ 1,15–1,52). Сходные данные получены в Южной Корее: пациенты с АИРЗ имели повышенный риск тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,26; 95% ДИ 1,02–1,59) и летального исхода (ОР 1,69; 95% ДИ 1,01–2,84) [40].

Изучение расовых особенностей и течения COVID-19 продемонстрировало более высокий риск потребности в ИВЛ у афро-, латиноамериканцев и азиатов по сравнению с пациентами белой расы [41]. Стоит отметить, что этническая предрасположенность азиатской расы к более тяжелому течению инфекционных заболеваний была определена ранее [42]. Такая закономерность объясняется более высокими концентрациями АПФ и низкими концентрациями андрогенов, что приводит к повышению экспрессии АПФ2, развитию перекрестного реактивного иммунитета на фоне ранее перенесенных инфекций (например, малярии), а также особенностями влияния регионального температурного режима и влажности на выживаемость вируса и иммунный ответ хозяина [41].

P. Francesconi и соавт. [43] выяснили, что по сравнению с общей популяцией распространенность SARS-CoV-2 у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше на 64%. Анализ биобанка данных полумиллиона человек (Великобритания) [44] и Министерства по делам ветеранов (США) [45] также показал, что риск COVID-19 у пациентов с РА выше на 34 и 25% соответственно, чем в общей популяции. В группу повышенного риска COVID-19 не вошли пациенты с подагрой [44]. При этом на риск смерти у пациентов с ИВРЗ могут влиять коморбидный фон и факторы риска, не связанные с системным заболеванием [46, 47]. В табл. 3 приведены показатели госпитализаций и смертности у пациентов с АИРЗ/ИВРЗ и COVID-19.

По данным датского обсервационного когортного исследования, частота госпитализации при АИРЗ была выше на 46%, при этом риск неблагоприятного прогноза имели пациенты с РА (ОР 1,72; 95% ДИ 1,29–2,30) [48]. Сведения британской электронной платформы Open SAFELY также подтверждают значительное увеличение риска смерти на фоне COVID-19 у больных РА, системной красной волчанкой (СКВ) и псориазом по сравнению с общей популяцией [49].

Результаты систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2021 г., свидетельствуют о том, что заболеваемость COVID-19 и смертность от этой инфекции у пациентов с ИВРЗ выше (ОР 1,53; 95% ДИ 1,16–2,01), чем у лиц без ИВРЗ, при этом потребность в госпитализации и ИВЛ не различается (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,08–2,80) [52].

Создание регистра глобального ревматологического альянса COVID-19 (C19-GRA) внесло большой вклад в изучение этой инфекции у больных с АИРЗ. Регистр формируется с начала пандемии и к настоящему времени содержит демографические и клинические данные более 20 тыс. пациентов с АИРЗ и COVID-19 из 80 стран [53–55]. Известно, что повышенный риск неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции у пациентов с АИРЗ ассоциирован с возрастом, коморбидным фоном и приемом глюкокортикоидов (ГК) ≥ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон [56]. Представляет интерес неблагоприятное воздействие ГК на течение COVID-19. К вероятным причинам этого относят активность АИРЗ, которая служит основанием для повышения дозы ГК [57], а также потенциально негативный эффект такой терапии на стадии вирусной репликации [58, 59]. Исследование RECOVERY [59] выявило закономерность неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, не нуждавшихся в кислородотерапии и получавших дексаметазон. Анализ данных более 6000 пациентов с COVID-19 и воспалительными заболеваниями кишечника или кожной формой псориаза, которым назначали ингибиторы ФНО α (иФНО α) [60], обнаружил увеличение риска госпитализации и смерти на фоне терапии этими препаратами в сочетании с азатиоприном или 6-меркаптопурином, а также на фоне монотерапии азатиоприном, 6-меркаптопурином, метотрексатом или ингибиторами Янускиназы по сравнению с монотерапией иФНО α .

Заключение

С момента начала пандемии COVID-19 достигнут несомненный прогресс в изучении сложного патогенеза этой инфекции. Однако большое число противоречивых данных и потребность в совершенствовании фармакотерапии обуславливают необходимость проведения дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в условиях тесного взаимодействия специалистов из различных отраслей медицины. Изучение данной проблемы может способствовать расшифровке пока не раскрытых процессов как при COVID-19, так и при ИВРЗ.

1. Tentolouris A, Ntanasis-Stathopoulos I, Vlachakis PK, et al. COVID-19: time to flatten the infodemic curve. *Clin Exp Med*. 2021 May;21(2):161-5. doi: 10.1007/s10238-020-00680-x. Epub 2021 Jan 8.
2. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(1): 5-30. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021;(5):537-50. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;(5):537-50. (In Russ.)].
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
5. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May; 97(1147):312-20. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
6. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27.
7. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6194-7. doi: 10.1172/JCI145301.
8. Triggler CR, Bansal D, Ding H, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021 Feb 26;12: 631139. doi: 10.3389/fimmu.2021.631139. eCollection 2021.
9. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология 2020;58(4):353-67. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020; 58 (4):353-67. (In Russ.)].
10. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Oct;16(10):581-9. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5. Epub 2020 Jul 30.
11. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Mar;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1. Epub 2020 Nov 19.
12. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
13. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020 Jun 1;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
14. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellulartraps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Aug;14(8): 467-75. doi: 10.1038/s41584-018-0039-z.
15. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
16. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *MedRxiv*. 2020 May 5;2020.04.30.20086736. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736. Preprint
17. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330-9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52. Epub 2011 May 10.
18. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, et al. Anticardiolipin IgG Autoantibody Level Is an Independent Risk Factor for COVID-19 Severity. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11): 1953-5. doi: 10.1002/art.41409. Epub 2020 Sep 22.
19. Zuo Y, Estes K, Ali R, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *MedRxiv*. 2020 Sep 15; 2020.06.15.20131607 doi: 10.1101/2020.06.15.20131607. Preprint
20. Trahtemberg U, Rottapel R, Dos Santos CC, et al. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep;80(9):1236-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220206. Epub 2021 Apr 26.
21. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open*. 2021 May;7(2): e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580.
22. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, et al. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018 Apr;27(4):572-83. doi: 10.1177/0961203317731532. Epub 2017 Sep 24.
23. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: What meaning for clinicians? *Front Immunol*. 2018 Mar 26;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541. eCollection 2018.
24. Sener AG, Afsar I, Demirci M. Evaluation of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and line immunoassay methods: four years' data from Turkey. *APMIS*. 2014 Dec;122(12):1167-70. doi: 10.1111/apm.12275. Epub 2014 Apr 16.
25. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):1. doi: 10.1007/s13317-016-0075-0. Epub 2016 Jan 30.
26. Gao ZW, Zhang HZ, Liu C, Dong K. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev*. 2021 Mar;20(3): 102754. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102754.
27. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1661-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009. Epub 2020 Jun 24.
28. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2021 Mar;14(2):502-8. doi: 10.1111/cts.12908. Epub 2021 Jan 20.
29. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, et al. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100073. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100073. Epub 2020 Nov 27.
30. Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Respir Med*. 2020 Mar;163:105895. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105895. Epub 2020 Feb 7.
31. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul; 78(7):988-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215004. Epub 2019 Apr 24.
32. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015 Sep;24(137):411-9. doi: 10.1183/16000617.00002915.
33. Varga J. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>.
34. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun; 79(6):760-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. Epub 2020 Feb 7.
35. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
36. Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):e557-e564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7. Epub 2020 Jul 3.

37. Gu T, Mack JA, Salvatore M, et al. COVID-19 outcomes, risk factors and associations by race: a comprehensive analysis using electronic health records data in Michigan Medicine. *medRxiv*. 2020 Jun 18;2020.06.16.20133140. doi: 10.1101/2020.06.16.20133140. Preprint
38. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):986-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903. Epub 2020 May 28.
39. Pablos JL, Abasolo-Alcazar L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1170-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217763. Epub 2020 Jun 12.
40. Shin YH, Shin JI, Moon SY, et al. Auto-immune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Oct;3(10):e698-e706. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00151-X.
41. Gupta R, Misra A. COVID-19 in South Asians/Asian Indians: Heterogeneity of data and implications for pathophysiology and research. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jul;165:108267.
42. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens*. 1999 May;17(5):657-64. doi: 10.1097/00004872-199917050-00009.
43. Francesconi P, Cantini F, Profili F, et al. COVID-19 epidemiology in rheumatic diseases in Tuscany: a case-control study. *Joint Bone Spine*. 2021 May;88(3):105131. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105131. Epub 2021 Jan 21.
44. Topless RK, Phipps-Green A, Leask M, et al. Gout, rheumatoid arthritis, and the risk of death related to coronavirus disease 2019: an analysis of the UK Biobank. *ACR Open Rheumatol*. 2021 May;3(5):333-40. doi: 10.1002/acr2.11252. Epub 2021 Apr 15.
45. England BR, Roul P, Yang Y, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a National Veterans Affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Dec;73(12):2179-88. doi: 10.1002/art.41800. Epub 2021 Oct 19.
46. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
47. Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):510-9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034. Epub 2020 Oct 15.
48. Reilev M, Kristensen KB, Pottegerd A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020 Oct 1;49(5):1468-81. doi: 10.1093/ije/dyaa140.
49. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
50. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 10;17(9):e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321. eCollection 2020 Sep.
51. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):914-20. doi: 10.1002/art.41619. Epub 2021 May 1.
52. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review And Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 22; doi: 10.1002/art.42030.
53. Liew JW, Bhana S, Costello W, et al. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: evaluating the rapid design and implementation of an international registry against best practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):353-8. doi: 10.1093/rheumatology/keaa483.
54. Wallace ZS, Bhana S, Hausmann JS, et al. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: the establishment of the COVID-19 global rheumatology alliance. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1204-6. doi: 10.1093/rheumatology/keaa191.
55. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun;16(6):293-4. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0.
56. Strangfeld A, Schefer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):930-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27.
57. Machado PM, Schefer M, Gossec L, et al. Response to: "Correspondence on 'Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry'" . *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 1;annrheumdis-2021-220134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134. Online ahead of print.
58. Robinson PC, Morand E. Divergent effects of acute versus chronic glucocorticoids in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar;3(3):e168-e170. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00005-9. Epub 2021 Jan 18.
59. Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17.
60. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.06.2022/9.08.2022/12.08.2022

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.

Ружская-Морошан К.С. <https://orcid.org/0000-0002-9324-8720>

Абишева С.Т. <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

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

Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор

Каратеев А.Е.

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

Патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) – типичное проявление иммуновоспалительных ревматических заболеваний, прежде всего спондилоартритов. Однако в реальной клинической практике врачам, занимающимся ведением пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями, часто приходится сталкиваться с «несистемной» ПОМТ, возникающей вследствие травм, физических нагрузок или дегенеративных процессов, связанных с эндокринными, метаболическими и кардиоваскулярными заболеваниями.

ПОМТ вызывает острую и хроническую боль, существенное нарушение функции и ухудшение качества жизни пациентов. Лечение данной патологии носит комплексный характер и включает немедикаментозные методы, обезболивающие средства и локальную инъекционную терапию. Важное место при этом занимает введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). Их применение патогенетически оправданно, поскольку при повреждении сухожилия и энтезиса меняется внутренняя среда (межклеточный матрикс), основу которой составляет естественный гиалуронат, обеспечивающий вязко-эластические свойства биологических структур, а также регулирующий метаболизм, пролиферативные и иммунные процессы.

Относительно низкомолекулярный препарат ГлК (530–730 кДа) обладает благоприятными реологическими параметрами, противовоспалительным и анаболическим потенциалом, что делает его средством выбора для локальной инъекционной терапии ПОМТ. В настоящем обзоре кратко представлены данные о патогенезе ПОМТ и целесообразности применения для ее терапии препаратов ГлК, а также доказательная база использования ГлК (530–730 кДа) при различных видах поражения связочного аппарата.

Ключевые слова: патология околосуставных мягких тканей; тендопатия; энтезис; бурсит; терапия; гиалуроновая кислота.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2022;16(5):88–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-88-93

Hyaluronic acid in rheumatic disorders of the periarticular soft tissues: a brief descriptive review

Karateev A.E.

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

Periarticular soft tissue disorders (PSTD) are typical manifestation of immunoinflammatory rheumatic diseases, primarily spondyloarthritis. However, in real clinical practice, physicians involved in the management of patients with musculoskeletal diseases often have to deal with "non-systemic" PSTD resulting from trauma, physical exertion, or degenerative processes associated with endocrine, metabolic, and cardiovascular diseases.

PSTD causes acute and chronic pain, significant impairment of function and deterioration in the quality of life. The treatment of this pathology is complex and includes non-drug methods, painkillers and local injection therapy. Hyaluronic acid (HA) drugs occupy an important place in this treatment. Their use is pathogenetically justified, because when the tendon and entheses are involved, the internal environment (intercellular matrix) change, and its basis is natural hyaluronate, which provides the viscoelastic properties of biological structures, as well as regulates metabolism, proliferative and immune processes. A relatively low molecular weight HA drug (530–730 kDa) has favorable rheological parameters, anti-inflammatory and anabolic potential, which makes it the drug of choice for local injection therapy of PSTD.

This review briefly presents data on the pathogenesis of PSTD and the advisability of HA drugs use for its therapy, as well as the evidence base for the use of HA (530–730 kDa) in various types of ligamentous apparatus lesions.

Keywords: periarticular soft tissues disorders; tendopathy; enthesitis; bursitis; therapy; hyaluronic acid.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Hyaluronic acid in rheumatic disorders of the periarticular soft tissues: a brief descriptive review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):88–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-88-93

Несистемная (не связанная с аутоиммунными и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями) патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) — тендинит, энтезит, тендовагинит, бурсит и фасциит — одна из наиболее частых причин развития острой и хронической боли, нарушения функции скелетно-мышечной системы и обращения пациентов за специализированной медицинской помощью к ревматологам и хирургам-ортопедам [1, 2]. ПОМТ весьма распространена. Наиболее часто встречается поражение области плечевого сустава (ПС) в виде тендинита мышц вращающей манжеты плеча (ВМП), в большинстве случаев — сухожилия надостной мышцы (более 80%). Данная патология выявляется у примерно у 10% лиц моложе 20 лет и у $\geq 80\%$ и более лиц старше 60 лет [3]. Другой частый вариант ПОМТ — плантарный фасциит: по данным метаанализа 43 исследований, он диагностируется у 15% жителей развитых стран [4]. Несколько реже отмечается тендинит/бурсит ахиллова сухожилия — в среднем у 5,6% популяции и примерно у 10% спортсменов, в основном легкоатлетов [5]. Еще одна распространенная форма ПОМТ — латеральный эпикондилит, который, согласно результатам метаанализа 5 исследований ($n=6922$), развился при наблюдении от 2,5 до 6 лет у 3,69% пациентов [6].

Особенно часто ПОМТ возникает у лиц, страдающих эндокринными заболеваниями, в первую очередь сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Так, частота данной патологии у больных СД2 примерно в 2–3 раза выше, чем в популяции: наиболее часто встречается тендинит ахиллова сухожилия — его бессимптомные признаки отмечаются у $\geq 80\%$ больных СД2, реже выявляются адгезивный капсулит ($u \geq 20\%$) и повреждение/тендинит ВМП ($u \geq 10\%$) [7].

Ценные данные о распространенности ПОМТ в нашей стране получены в исследовании ЭНТРОПИЯ, в котором изучалась частота обращений пациентов с различной патологией скелетно-мышечной системы к 68 травматологам-ортопедам, ведущим амбулаторный прием в разных регионах страны. Было показано, что ПОМТ, зафиксированная в целом у 1227 пациентов, являлась причиной 15,8% визитов к врачу, занимая по частоте обращений 3-е место после травм и остеоартрита (ОА) [1].

ПОМТ может рассматриваться как важный элемент развития ОА — наиболее часто хронического заболевания суставов. Так, энтезит и тендинит связок коленного сустава (КС) выявляются у большинства пациентов с ОА КС и могут инициировать это заболевание [8]. Аналогично повреждение связочного аппарата ПС, наиболее часто встречающееся в рамках синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП), определяет нестабильность и повышение риска развития ОА ПС [2, 9].

Патогенез ПОМТ

Основным пусковым моментом ПОМТ является повреждение ткани сухожилия, энтезиса и/или фасции. Оно может быть следствием острой травмы, чрезмерного физиологического или нефизиологического усилия, интенсивного повторного напряжения (например, при занятиях спортом или тяжелой физической работе) или относительно небольшой бытовой нагрузки при наличии факторов, способствующих снижению прочности и репаративного потенциала биологических структур. Последнее характерно, в частности, для лиц пожилого возраста и пациентов, страдающих СД2, когда

структура сухожилий и энтезисов ослабляется в результате микро- и макроангиопатии, влияния провоспалительных цитокинов и хемокинов, продуктов перекисного окисления и конечного гликирования, саркопении и т. д. [10–12].

Большое значение имеют анатомические особенности, повышающие вероятность травматизации мягких тканей, например отдельные варианты строения акромиона при ССРП и дисплазия тазобедренного сустава при фемороацетабулярном импиджменте [2, 10–12].

Повреждение теноцитов запускает апоптоз и активный синтез агрессивных протеолитических ферментов — каспаз, матриксных металлопротеиназ (ММП) и ADAMTS (протеаз, связанных с тромбоспондинами), разрушающих волокна сухожилия и формирующих «молекулярный паттерн повреждения» (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) — комплекс биологически активных субстанций, индуцирующих воспалительную реакцию. Ведущую роль в развитии воспаления играют резидентные макрофаги (МФ), активация которых происходит после контакта DAMPs и Toll-подобных рецепторов 1–4 (TLR1–4). Дифференциация этих клеток в агрессивную форму (M1-МФ) сопровождается продукцией цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , интерферон γ , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, и хемокинов (CXCL8, CCL2–5, CCL11, CXCL10), привлекающих новые провоспалительные клетки (моноциты, нейтрофилы, базофилы, естественные киллеры) и способствующих продукции новых цитокинов, а также медиаторов боли и воспаления (простагландинов, субстанции P, фактора роста нервов и т. д.) [10–13].

При развивающемся воспалении в процесс вовлекаются структуры, анатомически и физиологически связанные с поврежденным сухожилием: синовиальные сумки и влагалища, прилегающие мышцы и субхондральная кость.

Вероятно, наиболее важной фазой патогенеза ПОМТ, определяющей ее хронизацию, является нарушение репарации. Естественным завершением воспалительной реакции становится индукция восстановительных процессов, которая сопровождается дифференцировкой МФ в M2-форму (клетки-чистильщики), разрушением и фагоцитозом участвовавших в воспалении полиморфноядерных лейкоцитов и цитокинов, активным синтезом противовоспалительных субстанций (ИЛ4, ИЛ10, марезинов и резолвинов), а также факторов роста. Однако полноценная репарация возможна лишь при небольшом повреждении: в этом случае происходит дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в теноциты, формируется правильная трехмерная структура коллагеновых волокон, образующих волокна сухожилия 1-го, 2-го и 3-го порядка (классическая схема «пучок пучков»). Но в большинстве случаев ремоделирование неполноценно, и избыточная продукция M2-МФ таких субстанций, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и фактор роста фибробластов, приводит к замещению упорядоченной структуры сухожилия грубой фиброзной тканью, насыщенной новообразованными сосудами и тонкими немиелинизированными нервными отростками (ангиофибропластическая трансформация). Это сопровождается снижением прочности сухожилия и энтезиса, повышением механического стресса и более легкой индукцией локального воспаления. Кроме того, неоангиогенез и спраунтинг (разрастание новообразованных нервных волокон)

определяют повышение периферической болевой чувствительности и способствуют развитию периферической гипералгезии [10–13].

Длительная афферентная ноцицептивная стимуляция, связанная с серьезным повреждением связочного аппарата, повторными обострениями, дегенеративными процессами и нарушением биомеханики, вызывает изменение самой болевой системы – формирование нейропластических изменений и феномена центральной сенситизации [14, 15]. Важную роль при этом играют также психоэмоциональные нарушения, нередко сопровождающие поражение скелетно-мышечной системы: депрессия, тревога, катастрофизация, стратегия пассивного избегания нагрузок и др. [16].

ПОМТ и нарушение внутренней среды сухожилия

Как было отмечено выше, нормальное сухожилие представляет собой регулярную биологическую структуру, состоящую в основном (около 86%) из волокон коллагена I типа и эластина (около 2%), фиксированных протеогликанами (аггрекан, декорин) и объединенных в пучки 1-го, 2-го и 3-го порядка, покрытые фасцией (эндотенон, перитенон) – плотной ретикулярной формацией, образованной множеством разнонаправленных и переплетающихся коллагеновых нитей [17–19].

Линейная ориентация волокон и тесное «сплетение» макромолекул сухожилия обеспечивают, с одной стороны, возможность небольшого скольжения пучков относительно друг друга, с другой – изменение направления вектора жесткости всей структуры, что определяет ее устойчивость к механическим воздействиям по различным осям движения.

Внутренняя среда пучков сухожилия представлена коллоидным раствором, основу которого составляют протеогликаны, обладающие гидрофильными и вязко-эластическими свойствами. Эта биологическая «смазка» усиливает контакт между отдельными волокнами коллагена, повышает их растяжимость и механическую резистентность. При повреждении сухожилия и замещении его части неорганизованной фиброзной тканью уменьшение числа активных теноцитов (основных продуцентов белкового матрикса) приводит к снижению синтеза протеогликанов. В итоге коллоидный раствор между волокнами коллагена теряет способность удерживать воду, связывать отдельные пучки и выполнять амортизационную функцию. По сути, данный процесс близок к таковому в синовиальной жидкости суставов при развитии ОА и гибели существенной части хондроцитов [17–19].

Центральным компонентом межклеточного матрикса сухожилия (как и синовиальной жидкости сустава) является гиалуронат – трехмерный биологический полимер гликозаминогликана. Эта макромолекула не только выполняет функцию физиологической «смазки», но и, выступая в роли «мягкого каркаса», определяет формирование структуры сухожилия, связывая и ориентируя теноциты в процессе их дифференцировки, а также способствуя правильной сборке нитей коллагена. Гиалуронат также представляет собой важный регулятор катаболических процессов и врожденного иммунитета. Он подавляет активность ММП и ADAMTS (за счет стимуляции синтеза тканевых ингибиторов ММП), усиливает синтез эндогенных протеогликанов (путем воздействия на клеточные рецепторы CD44 и RHAMM), снижает хемотаксис лейкоцитов (через рецептор LYVE1), влияет на развитие воспалительной реакции (через рецепторы TLR4 и TSG6) и аф-

ферентацию болевого сигнала (через глиальный гиалуронатсвязывающий белок – Glial hyaluronate-binding protein, GHP) [17–19].

Снижение синтеза гиалуроната, таким образом, не только ухудшает биофизические свойства сухожилия и энтезиса, но и сопровождается серьезными локальными метаболическими и иммунными нарушениями. Поэтому введение экзогенного гиалуроната в область поврежденного сухожилия представляется ценной терапевтической возможностью при комплексном лечении ПОМТ. Ряд экспериментальных исследований, выполненных на лабораторных животных и клеточных культурах, подтверждает благоприятное влияние гиалуроновой кислоты (ГлК) на пролиферацию, дифференцировку, подвижность и метаболическую активность теноцитов и хондроцитов [20–22].

Лечение ПОМТ

До настоящего времени нет общепризнанных рекомендаций по лечению ПОМТ, поэтому обычно оно проводится на основании подходов, применяемых при других видах скелетно-мышечной патологии, в частности при ОА и неспецифической боли в спине. Это комплексная терапия, сочетающая в себе медикаментозные и немедикаментозные методы, направленная на контроль боли, подавление воспаления, предупреждение развития дегенеративных изменений и восстановление функциональной способности [1, 23–26]. Важной составляющей ведения пациентов с ПОМТ является активное применение немедикаментозных методов: ударно-волновой терапии (УВТ), лазеро- и магнитотерапии, массажа, лечебной физкультуры и др. [23–26].

Среди фармакологических средств в остром периоде широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Как показал метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненный J. Voudreault и соавт. [27], НПВП оказывают значимое обезболивающее действие при ССРП. Согласно полученным данным, стандартизированное различие средних (СРС), характеризующих эффект НПВП и плацебо, составило -2,69 (95% доверительный интервал, ДИ от -1,96 до -3,41; $p < 0,001$). По обезболивающему действию НПВП не уступали локальной инъекционной терапии (ЛИТ) глюкокортикоидами (ГК). Локальные и пероральные формы НПВП также способны улучшать состояние больных с латеральным эпикондилитом, однако, по данным Кохрановского метаанализа (15 РКИ, $n=759$), эффект НПВП при этой форме ПОМТ относительно невелик [28]. Ограничением для применения системных форм НПВП является риск нежелательных реакций (НР), который особенно высок у лиц старших возрастных групп с серьезной коморбидной патологией [27, 28].

При неэффективности НПВП прибегают к ЛИТ ГК. Этот метод лечения очень популярен при ПОМТ, поскольку позволяет достичь быстрого и существенного снижения интенсивности боли [29]. Однако действие ЛИТ ГК при ПОМТ сохраняется относительно недолго. Так, в метаанализе 6 РКИ, в которых оценивались результаты лечения ССРП, СРС между ГК и плацебо через 3–6 нед составляло 0,51 (95% ДИ, 0,01–1,01), что свидетельствует об эффективности активной терапии. Однако через 12 нед СРС находилось на уровне всего 0,22 (-0,44–0,88) [30]. Аналогичные результаты применения ЛИТ ГК были получены в метаанализе 7 РКИ,

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

в которых этот вид лечения оценивался при энтезопатии локтя. Эффект ЛИТ по сравнению с плацебо был значимым лишь через 1 мес, но не через 3 и 6 мес [31].

Следующий этап фармакотерапии ПОМТ – применение препаратов ГЛК, а также различных аутологических биологических средств, таких как обогащенная тромбоцитами плазма [23, 29].

Препараты ГЛК при ПОМТ

Как было отмечено, локальное введение экзогенной ГЛК при поражении связок и энтезисов патогенетически обоснованно: эти препараты не только восстанавливают внутреннюю среду поврежденных биологических структур и улучшают их механическую устойчивость, но и оказывают противовоспалительное и анаболическое действие, стимулируя клеточную пролиферацию и синтез эндогенного гиалуроната [17–19].

Имеется серьезная доказательная база эффективности ГЛК при ПОМТ. Так, недавно был опубликован метаанализ 19 РКИ (n=1629), в которых оценивалось действие ЛИТ ГЛК при ССРП, эпикондилите, тендовагините сгибателей пальцев («щелкающий палец»), плантарном фасциите и тендините области голеностопного сустава [32]. В целом ГЛК продемонстрировала статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо и препаратами контроля: различие в динамике средних значений боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–10 см) при наблюдении <6 нед составило 2,48 см (95% ДИ 2,31–2,65), от 6 до 12 нед – 2,03 см (95% ДИ 1,86–2,20), >12 нед – 3,57 см (95% ДИ 3,35–3,78). Наибольшее число работ (n=10) было посвящено лечению ССРП. Суммарно применение ГЛК ассоциировалось с лучшим результатом: при сравнении с плацебо СРС составило 1,16 (95% ДИ 0,88–1,44; p<0,001). Аналогично ГЛК была статистически значимо эффективнее по сравнению с плацебо при латеральном эпикондилите: различие в динамике средних составило 4,57 (95% ДИ 4,41–4,93; p<0,001). При этом ГЛК отличалась хорошей переносимостью и не вызывала серьезных НР.

Одним из наиболее удобных для ЛИТ ПОМТ препаратов ГЛК представляется Гиалганбио. Он имеет относительно низкую молекулярную массу (530–730 кДа), что определяет его высокую текучесть, способность легко распространяться в пораженных структурах и оказывать выраженное биологическое действие, опосредованное клеточными рецепторами гиалуроната, прежде всего CD44. По мнению авторов обзора, посвященного применению низкомолекулярной ГЛК при тендопатиях, данная форма препарата обладает уникальными молекулярными характеристиками, которые способствуют поддержанию гомеостаза внеклеточного матрикса и жизнеспособности теноцитов [33].

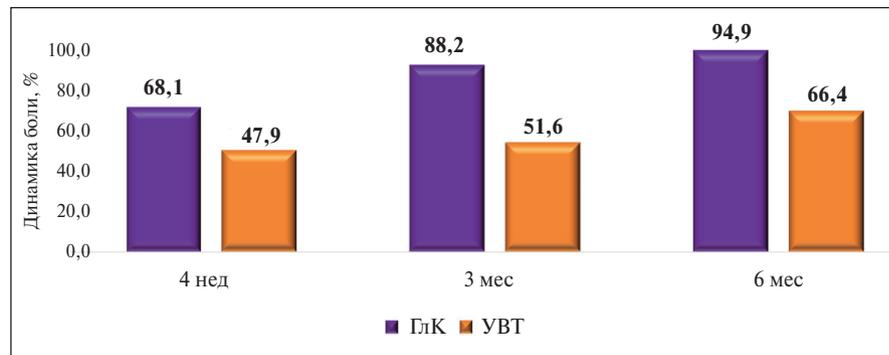


Рис. 1. Сравнение эффекта 2 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и УВТ у 60 пациентов с тендинитом ахиллова сухожилия (адаптировано из [35])
Fig. 1. Comparison of the effect of 2 weekly injections of 530–730 kDa HA and ultrawave therapy in 60 patients with Achilles tendinitis (adapted from [35])

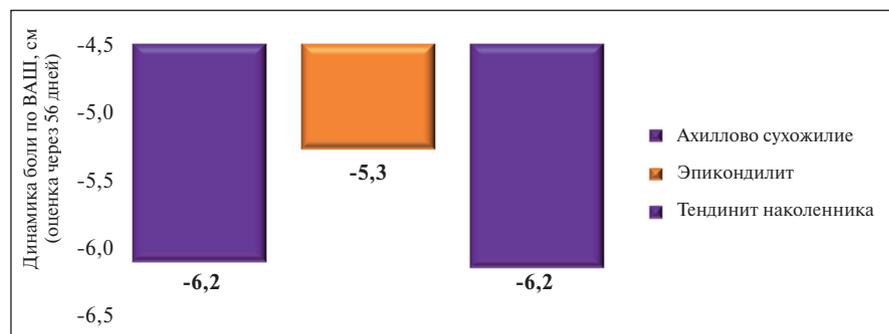


Рис. 2. Результаты применения 3 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа у 63 пациентов с тендинитами ахиллова сухожилия, сухожилия надколенника и латеральным эпикондилитом (адаптировано из [37])
Fig. 2. Results of 3 weekly injections of 530–730 kDa HA in 63 patients with Achilles tendinitis, patellar tendonitis, and lateral epicondylitis (adapted from [37])

Серия исследований показала эффективность и безопасность ГЛК 530–730 кДа при ПОМТ. Так, А. Frizziero и соавт. [34] сопоставили результаты 3 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и 4 сеансов УВТ у 34 пациентов с ССРП. При оценке через 3 мес обе терапевтические методики обеспечили статистически значимое снижение интенсивности боли, причем в группе ГЛК отмечалась тенденция к лучшему результату, чем в группе УВТ: счет Constant–Murley увеличился с 51,8 до 81,8 и с 56,7 до 76,5; счет DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) снизился с 80,3 до 49,6 и с 78,2 до 54,3 соответственно.

Аналогичный дизайн имела работа N. Lunen и соавт. [35], в которой сравнивался эффект 2 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и УВТ у 60 пациентов с тендинитом ахиллова сухожилия. ЛИТ с ГЛК показала статистически значимое преимущество: через 1 мес уменьшение интенсивности боли в группе ГЛК составило 68,1%, а в группе УВТ – 47,9% (p<0,05), через 6 мес – 94,9 и 66,4% соответственно (p<0,05; рис. 1).

Интересными представляются данные открытого исследования F. Meloni и соавт. [36], посвященного сопоставлению действия ЛИТ ГЛК 530–730 кДа и физиологического раствора у 56 пациентов с тендинитом сухожилия надостной мышцы. Через 1 и 3 мес после терапии у пациентов, получавших ГЛК, уровень боли составил в среднем 2,8 и 3,1 см по ВАШ (исходно – 8,7 см), у пациентов, которым проводили инъекции

физиологического раствора, — 8,0 и 8,1 см соответственно (исходно — 8,5 см).

М. Fogli и соавт. [37] использовали ГлК 530–730 кДа у 63 пациентов с тендинитами ахиллова сухожилия, сухожилия надколенника и латеральным эпикондилитом. Препарат вводился под контролем УЗИ 1 раз в нед в течение 3 нед. При всех локализациях ПОМТ через 56 дней было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли: $-6,16 \pm 0,45$, $-5,33 \pm 0,43$ и $-6,16 \pm 0,72$ см по ВАШ соответственно (рис. 2). Кроме того, по данным УЗИ было подтверждено значимое уменьшение отека и неоваскуляризации пораженных сухожилий.

Еще в одном исследовании А. Frizziero и соавт. [38] оценивалась эффективность 3 еженедельных введений ГлК 530–730 кДа у 36 пациентов с ПОМТ (ахиллова сухожилия и сухожилия надколенника). Через 3 мес отмечалось статистически значимое улучшение при обеих локализациях процесса: снижение интенсивности боли (по 11-балльной числовой рейтинговой шкале) в среднем составило $4,5 \pm 3,3$ и $4,8 \pm 3,2$ соответственно.

Во всех рассмотренных выше исследованиях ГлК 530–730 кДа не отмечено ни одного эпизода серьезных НР, представлявших угрозу здоровью и потребовавших специального лечения.

Заключение

Таким образом, применение препаратов ГлК — эффективный и безопасный метод терапии ПОМТ, важная составляющая комплексного лечения данной патологии, включающей фармакологические средства, немедикаментозные методы и реабилитацию. ГлК 530–730 кДа (Гиалганбио) благодаря особым реологическим свойствам представляется одним из наиболее удачных средств для локального введения в околосуставные ткани. Его терапевтический потенциал и благоприятный профиль переносимости подтверждены серией клинических исследований.

Конечно, любые терапевтические инъекции в область околосуставных структур (сухожилий, энтезисов, синовиальных сумок и т. д.) должны выполняться опытным ревматологом или хирургом-ортопедом, имеющим соответствующую компетенцию, подтвержденную официальным сертификатом. Для успеха терапии важны хорошая техника исполнения (методология околосуставных инъекций в данном обзоре не рассматривается) и визуализация положения иглы с помощью УЗИ-навигации. И хотя инъекции ГлК крайне редко приводят к инфекционным осложнениям, все виды ЛИТ должны проводиться строго в условиях малой операционной или специально оснащенного процедурного кабинета с соблюдением мер асептики и антисептики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Загородный НВ, Погожева ЕЮ. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 2019;91(12):21-8. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Pogozheva EYu. Lesion of periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(12):21-8. (In Russ.)].
2. Нестеренко ВА. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):622-34. [Nesterenko VA. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018; 56(5):622-34. (In Russ.)].
3. Jancuska J, Matthews J, Miller T, et al. A Systematic Summary of Systematic Reviews on the Topic of the Rotator Cuff. *Orthop J Sports Med*. 2018 Sep 21;6(9):2325967118797891. doi: 10.1177/2325967118797891. eCollection 2018 Sep.
4. Rhim HC, Kwon J, Park J, et al. A Systematic Review of Systematic Reviews on the Epidemiology, Evaluation, and Treatment of Plantar Fasciitis. *Life (Basel)*. 2021 Nov 24; 11(12):1287. doi: 10.3390/life11121287.
5. Descatha A, Albo F, Leclerc A, et al. Lateral Epicondylitis and Physical Exposure at Work? A Review of Prospective Studies and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1681-7. doi: 10.1002/acr.22874.
6. Li HY, Hua YH. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6492597. doi: 10.1155/2016/6492597. Epub 2016 Nov 3.
7. Lui PPY. Tendinopathy in diabetes mellitus patients — Epidemiology, pathogenesis, and management. *Scand J Med Sci Sports*. 2017 Aug;27(8):776-787. doi: 10.1111/sms.12824. Epub 2017 Jan 20.
8. Greif DN, Emerson CP, Jose J, et al. Enthesopathy — An Underappreciated Role in Osteoarthritis? *Curr Sports Med Rep*. 2020 Nov;19(11):495-7. doi: 10.1249/JSR.0000000000000775.
9. Gibbs DB, Lynch TS, Nuber ED, Nuber GW. Common Shoulder Injuries in American Football Athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2015 Sep-Oct;14(5):413-9. doi: 10.1249/JSR.0000000000000190.
10. Dean BJB, Dakin SG, Millar NL, Carr AJ. Review: Emerging concepts in the pathogenesis of tendinopathy. *Surgeon*. 2017 Dec;15(6):349-54. doi: 10.1016/j.surge.2017.05.005. Epub 2017 Jun 12.
11. Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy — towards translation. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jan 25;13(2):110-22. doi: 10.1038/nrrheum.2016.213.
12. Müller SA, Todorov A, Heisterbach PE, et al. Tendon healing: an overview of physiology, biology, and pathology of tendon healing and systematic review of state of the art in tendon bioengineering. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jul;23(7):2097-105. doi: 10.1007/s00167-013-2680-z. Epub 2013 Sep 21.
13. Challoumas D, Biddle M, Millar NL. Recent advances in tendinopathy. *Fac Rev*. 2020 Nov 19;9:16. doi: 10.12703/b/9-16. eCollection 2020.
14. Previtali D, Mameli A, Zaffagnini S, et al. Tendinopathies and Pain Sensitisation: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *Biomedicines*. 2022 Jul 20;10(7):1749. doi: 10.3390/biomedicines10071749.
15. Rio E, Sandler J, Cheng K, et al. Sensory Processing in People With and Without Tendinopathy: A Systematic Review With Meta-analysis of Local, Regional, and Remote Sites in Upper- and Lower-Limb Conditions. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021 Jan;51(1):12-26. doi: 10.2519/jospt.2021.9417.
16. Sheikhzadeh A, Wörtli MM, Weiner SS, et al. Do psychological factors affect outcomes in musculoskeletal shoulder disorders? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 19;22(1):560. doi: 10.1186/s12891-021-04359-6.
17. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, et al. The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11):3081. doi: 10.3390/cells10113081.
18. Kaux JF, Samson A, Crielaard JM. Hyaluronic acid and tendon lesions. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):264-9. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.264. eCollection 2015 Oct-Dec.
19. Lin W, Liu Z, Kampf N, Klein J. The Role

- of Hyaluronic Acid in Cartilage Boundary Lubrication. *Cells*. 2020 Jul 2;9(7):1606. doi: 10.3390/cells9071606.
20. Salamanna F, Frizziero A, Pagani S, et al. Metabolic and cytoprotective effects of in vivo peri-patellar hyaluronic acid injections in cultured tenocytes. *Connect Tissue Res*. 2015 Feb; 56(1):35-43. doi: 10.3109/03008207.2014.979166. Epub 2014 Nov 13.
21. Gallorini M, Berardi AC, Gissi C, et al. Nrf2-mediated cytoprotective effect of four different hyaluronic acids by molecular weight in human tenocytes. *J Drug Target*. 2020 Feb; 28(2):212-24. doi: 10.1080/1061186X.2019.1648476. Epub 2019 Aug 13.
22. Gallorini M, Antonetti Lamorgese Passeri C, Cataldi A, et al. Hyaluronic Acid Alleviates Oxidative Stress and Apoptosis in Human Tenocytes via Caspase 3 and 7. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 8;23(15):8817. doi: 10.3390/ijms23158817.
23. Aicale R, Bisaccia RD, Oliviero A, et al. Current pharmacological approaches to the treatment of tendinopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Aug;21(12):1467-77. doi: 10.1080/14656566.2020.1763306. Epub 2020 Jun 8.
24. Mitham K, Mallows A, Debenham J, et al. Conservative management of acute lower limb tendinopathies: A systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2021 Mar;19(1):110-26. doi: 10.1002/msc.1506. Epub 2020 Sep 26.
25. Silbernagel KG, Hanlon S, Sprague A. Current Clinical Concepts: Conservative Management of Achilles Tendinopathy. *J Athl Train*. 2020 May;55(5):438-47. doi: 10.4085/1062-6050-356-19. Epub 2020 Apr 8.
26. Brindisino F, Salomon M, Giagio S, et al. Rotator cuff repair vs. nonoperative treatment: a systematic review with meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Nov;30(11):2648-59. doi: 10.1016/j.jse.2021.04.040. Epub 2021 May 19.
27. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
28. Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD003686. doi: 10.1002/14651858.CD003686.pub2.
29. Agostini F, de Sire A, Paoloni M, et al. Effects of hyaluronic acid injections on pain and functioning in patients affected by tendinopathies: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35(5):949-61. doi: 10.3233/BMR-210309.
30. Lin MT, Chiang CF, Wu CH, et al. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Feb;100(2):336-49.e15. doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.028. Epub 2018 Aug 2.
31. Claessen FMAP, Heesters BA, Chan JJ, et al. A Meta-Analysis of the Effect of Corticosteroid Injection for Enthesopathy of the Extensor Carpi Radialis Brevis Origin. *J Hand Surg Am*. 2016 Oct;41(10):988-98.e2. doi: 10.1016/j.jhsa.2016.07.097. Epub 2016 Aug 18.
32. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, et al. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2022 Feb 3;19417381211073316. doi: 10.1177/19417381211073316. Online ahead of print.
33. Frizziero A, Vittadini F, Bigliardi D, Costantino C. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid (500-730 Kda) Injections in Tendinopathies-A Narrative Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2021 Dec 29;7(1):3. doi: 10.3390/jfkm7010003.
34. Frizziero A, Vittadini F, Barazzuol M, et al. Extracorporeal shockwaves therapy versus hyaluronic acid injection for the treatment of painful non-calcific rotator cuff tendinopathies: preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017 Sep;57(9):1162-8. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06408-2. Epub 2016 Apr 12.
35. Lynen N, De Vroey T, Spiegel I, et al. Comparison of Peritendinous Hyaluronan Injections Versus Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Painful Achilles' Tendinopathy: A Randomized Clinical Efficacy and Safety Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Jan;98(1):64-71. doi: 10.1016/j.apmr.2016.08.470. Epub 2016 Sep 14.
36. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarthral injections. *Eur J Radiol*. 2008 Oct;68(1):170-3. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.001. Epub 2007 Dec 21.
37. Fogli M, Giordan N, Mazzoni G. Efficacy and safety of hyaluronic acid (500-730kDa) Ultrasound-guided injections on painful tendinopathies: a prospective, open label, clinical study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017 Sep 18;7(2):388-95. doi: 10.11138/mltj/2017.7.2.388. eCollection 2017 Apr-Jun.
38. Frizziero A, Oliva F, Vittadini F, et al. Efficacy of ultrasound-guided hyaluronic acid injections in achilles and patellar tendinopathies: a prospective multicentric clinical trial. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2019 Jul/Sept; 9(3):305-13. doi: 10.32098/mltj.03.2019.01

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.08.2022/30.09.2022/4.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фидия Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Fidia Farmaceutici S.P.A. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Хроническая боль в спине глазами ревматолога

Олюнин Ю.А.¹, Ли́ла 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

Боль в спине может быть обусловлена разными этиологическими факторами, а ее развитие опосредовано разными патогенетическими механизмами. К анатомическим структурам, способным участвовать в формировании болевого синдрома, относятся мышцы, фасции, связки, сухожилия, фасеточные суставы, межпозвоночные диски и позвонки. Важной причиной развития хронической боли в нижней части спины (БНЧС) являются изменения, возникающие в центральной системе модуляции боли. Накапливаются данные, позволяющие рассматривать БНЧС не как серию изолированных, не связанных между собой эпизодов, а как продолжительное состояние с переменным течением.

В практике ревматолога БНЧС может встречаться как проявление основного заболевания или как коморбидная патология на фоне ревматической патологии. В этом случае могут возникать затруднения при определении активности основного заболевания и эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: ревматические заболевания; хроническая боль в спине; центральная сенситизация; ревматоидный артрит; ноцицептивная боль; лечение.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Хроническая боль в спине глазами ревматолога. Современная ревматология. 2022;16(5):94–100.

DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-94-100

Chronic back pain from rheumatologist point of view

Olyunin Yu.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Back pain can be caused by various etiological factors, and its development is mediated by various pathogenetic mechanisms. Anatomical structures that can participate in the formation of pain include muscles, fascia, ligaments, tendons, facet joints, intervertebral discs and vertebrae. Changes in the central pain modulation system are an important factor in the development of chronic low back pain (LBP). Accumulating evidence allows us to consider LBP not as a series of isolated unrelated episodes, but as a long-term condition with a variable course.

In the practice of a rheumatologist, LBP can occur as a manifestation of the underlying disease or as a comorbid pathology on the background of rheumatic pathology. In this case, it may be difficult to determine the activity of the underlying disease and the effectiveness of the therapy.

Keywords: rheumatic diseases; chronic back pain; central sensitization; rheumatoid arthritis; nociceptive pain; treatment.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; olyunin@mail.ru

For reference: Olyunin YuA, Lila AM. Chronic back pain from rheumatologist point of view. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):94–100. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-5-94-100

Боль в спине и, особенно боль в нижней части спины (БНЧС), широко распространена в популяции и занимает лидирующее место среди причин нетрудоспособности [1]. До 84% людей испытывают БНЧС хотя бы раз в жизни [2]. Она ассоциируется с потерей трудоспособности и ухудшением качества жизни [3]. Медицинские и немедицинские затраты, связанные с БНЧС, очень велики [4]. У большинства больных в первые 6 нед после возникновения БНЧС отмечается значительное клиническое улучшение [5]. Однако даже через год примерно две трети пациентов все еще испытывают боль и отмечают снижение трудоспособности.

Распространенность БНЧС в общей популяции составляет в среднем 12%, она увеличивается с возрастом, достигая максимума (от 28 до 42%) в возрастной группе 40–69 лет [6].

Боль в спине может быть обусловлена разными этиологическими факторами, а ее развитие опосредовано разными патогенетическими механизмами.

Механизмы развития боли в спине

Традиционно большое значение в возникновении БНЧС придавалось патологическим изменениям межпозвоночных дисков. Однако к анатомическим структурам, расположенным в поясничной области и способным участвовать в развитии болевого синдрома, относятся также мышцы, фасции, связки, сухожилия, фасеточные суставы и позвонки. Все эти структуры в той или иной степени подвержены действию травмирующих факторов и дегенеративным нарушениям.

Патология межпозвоночных дисков. Изменения межпозвоночных дисков, как правило, хорошо визуализируются с помощью стандартной рентгенографии, поэтому всегда привлекали к себе внимание. Повреждение диска нередко возникает под влиянием физической нагрузки, в ходе репаративных процессов в ткани диска могут прорастать сосуды и чувствительные нервные волокна, создавая условия для развития процессов сенситизации [7]. Однако при изучении связи патологии диска, выявляемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), с БНЧС и функциональными нарушениями были получены противоречивые результаты [8]. Кроме того, при анализе данных нескольких исследований, включавших в общей сложности 26 107 пациентов, отмечалась лишь слабая корреляция между сужением диска и наличием БНЧС [9].

Корешковая боль. Вместе с тем механическая компрессия нервного корешка, обусловленная грыжей диска, является источником интенсивной боли, которая обычно иррадирует в ногу и может быть связана также с действием воспалительных факторов, высвобождающихся из дегенеративно измененного диска. Грыжа диска является наиболее распространенной причиной корешковой боли, но у людей старше 60 лет она чаще бывает связана со спинальным стенозом, который обычно формируется на уровне L_{IV-V} и может быть обусловлен пролиферативными изменениями фасеточных суставов и желтой связки, а также спондилолистезом [10].

Спинальный стеноз способен вызывать хроническую механическую компрессию, ведущую к аксональному повреждению или ишемии корешка. Следует, однако, заметить, что и грыжа диска, и спинальный стеноз не всегда ассоциируются с болевым синдромом. По мере прогрессирования дегенеративных изменений межпозвоночных дисков возрастает нагрузка на фасеточные суставы, что способствует развитию остеоартрита (ОА) [11]. Иррадирующая боль, связанная с патологией фасеточных суставов, может иметь различную локализацию. При поражении верхнего сегмента поясничного отдела позвоночника боль распространяется на область тазобедренного сустава, в бок и в латеральный отдел верхней части бедра. Изменения нижних сегментов поясничного отдела сопровождаются болью в заднем и боковом отделах бедра. Поражение фасеточных суставов на уровне L_{IV-V}, L_{V-S1} может приводить к возникновению псевдокорешковой боли, иррадирующей в ногу [12].

Поражение крестцово-подвздошных суставов (КПС). Еще одной причиной БНЧС, которая часто не распознается, является поражение крестцово-подвздошных суставов (КПС). По разным данным, патология КПС может быть вызывать БНЧС в 10–40% случаев [13]. Такая БНЧС может быть опосредована различными механизмами. Сакроилиит является характерным признаком спондилоартритов и сопровождается болью воспалительного типа. Однако значительно чаще встречается боль механического типа, обусловленная повреждением связок и мышц, расположенных в области КПС. Считается, что повреждение этих структур наиболее часто возникает при сочетании осевой нагрузки и ротации.

Возникновению микротравматизации тканей в области КПС и болевого синдрома способствует ряд факторов: различная длина ног, особенности походки, биомеханические нарушения, некоторые виды стереотипных движений (например, при беге трусцой), сколиоз, беременность и хирургические вмешательства на позвоночнике [13]. Истинное и

функциональное несоответствие длины ног может приводить к возникновению боли в результате несбалансированного мышечного напряжения при изменении векторов сил, действующих на опорно-двигательный аппарат [14]. У пациентов с БНЧС несоответствие длины ног встречается чаще, чем в контроле [15]. Беременность может стать причиной БНЧС, связанной с КПС, вследствие увеличения массы тела, поясничного лордоза, расслабления связок, вызванного гормональной перестройкой в III триместре, и травматизации таза в родах. БНЧС встречается у беременных в 49–64% случаев и в основном связана с КПС [16]. Операции на позвоночнике также нередко способствуют возникновению БНЧС за счет изменения биомеханики. Так, спондилодез на уровне L_{IV-V}, и особенно L_{V-S1}, приводит к повышению нагрузки на КПС и увеличению угловых движений в них [17]. Такие нарушения способствуют развитию дегенеративных изменений тканей в области КПС. Боль, связанная с КПС, часто возникает после провоцирующих событий, например после дорожно-транспортных происшествий, падений и значительной физической нагрузки [18]. Характер боли в КПС варьируется у разных больных. Обычно она локализуется в области ягодиц, несколько реже – в области поясницы и может иррадиировать в заднелатеральный отдел бедра [19]. Примерно у трети пациентов боль распространяется ниже коленного сустава, иногда – в пах. Чаще боль имеет не центральную, а латеральную локализацию [19]. Боль, вызванная изменением КПС, по характеру во многом сходна с болью при поражении фасеточных суставов и дискогенной болью. Но если боль имеет односторонний характер, появляется в положении сидя и не распространяется на поясницу, то она, скорее, связана с КПС [20].

Патология мышц. Изменения мышц, фасций и связок, ассоциирующиеся с возникновением БНЧС, довольно разнообразны. Мышцы спины обеспечивают нормальную стабильность и подвижность позвоночника. Их изменения приводят к значительным функциональным нарушениям. Хроническая БНЧС обычно вызвана структурными изменениями мышц спины – как их атрофией, так и повышенной миоэлектрической активностью [21]. В ряде случаев такие нарушения развиваются на фоне подавления мышечной активности вследствие суставной патологии. У таких пациентов боль в суставе приводит к снижению активности нервов и мышц, стабилизирующих сустав [22]. Ноцицептивные болевые сигналы от позвоночника могут подавлять систему нейромышечного контроля в головном и спинном мозге, что ведет к нарушению иннервации мышц с уменьшением стабильности и подвижности позвоночника. В свою очередь, длительное нарушение подвижности способствует развитию структурных изменений мышц и прогрессированию мышечной патологии [23].

Заметную роль в формировании БНЧС у женщин может играть жировая инфильтрация параспинальных мышц [24]. Миофасциальная боль бывает обусловлена перегрузкой, острым растяжением или разрывом мышцы, а также диффузным или локализованным мышечным спазмом. Поражение мышц зачастую остается нераспознанным, и БНЧС у таких больных классифицируется как неспецифическая.

Центральная сенситизация. Важным фактором, определяющим развитие хронической БНЧС, являются изменения, возникающие в центральной системе модуляции боли. Пациенты с хронической БНЧС имеют более низкий болевой

порог, чем здоровые люди [25]. Это может быть связано со стимуляцией ноцицептивных путей, которая расширяет рецептивную зону задних рогов спинного мозга, возбуждает ассоциированные болевые регионы в центральной нервной системе и снижает болевой порог [26]. При исследовании головного мозга у пациентов с хронической БНЧС с использованием инструментальных методов визуализации были обнаружены структурные и функциональные изменения системы модуляции боли [27]. У них отмечается повышенная активность определенных подкорковых и корковых зон, включая медиальную префронтальную кору, миндалину, поясную извилину и островковую долю, при снижении активности областей, облегчающих боль [28].

Классификация

БНЧС классифицируется как специфическая, если удается определить ее патофизиологические механизмы, или как неспецифическая при отсутствии явного источника ноцицептивной боли [4]. При этом боль, сохраняющаяся менее 6 нед, считается острой, от 6 до 12 нед – подострой, а более 12 нед – хронической. *Специфическая БНЧС*, связанная с изменениями позвоночника, может возникать при поражении тазобедренных суставов, заболеваниях тазовых органов (например, при простатите и эндометриозе), при сосудистой патологии (например, при аневризме аорты), при системных заболеваниях. К числу заболеваний позвоночника, вызывающих специфическую боль, относятся грыжа диска, спинальный стеноз, переломы, опухоли, инфекции, спондилоартриты.

Наиболее частым вариантом поражения позвоночника при острой специфической БНЧС является патология поясничного отдела, сопровождающаяся корешковой болью, обычно это грыжа диска или спинальный стеноз [29]. Хроническая специфическая БНЧС нередко бывает связана с аксиальным спондилоартритом [30].

В 80–90% случаев явного источника БНЧС обнаружить не удастся, и она классифицируется как *неспецифическая* [31]. Считается, что ее возникновение обусловлено совокупностью биологических, психологических и социальных причин. Факторами риска возникновения эпизода неспецифической боли являются длительное пребывание в положении стоя, тяжелая физическая нагрузка, ожирение, депрессия и наличие в анамнезе эпизодов БНЧС [32].

В настоящее время накапливаются данные, позволяющие рассматривать БНЧС не как серию изолированных, не связанных между собой эпизодов, а как продолжительное состояние с варибельным течением. Так, в систематическом обзоре проспективных когортных исследований было показано, что интенсивность вновь возникшей БНЧС существенно уменьшалась в течение 6 нед и через 12 мес была низкой [33]. А. Kongsted и соавт. [34] в течение года наблюдали пациентов с БНЧС и выделили три варианта ее течения: быстрое или постепенное улучшение с полным или почти полным исчезновением боли; сохранение умеренно выраженной боли или чередование эпизодов улучшения и ухудшения; персистирование интенсивной боли.

У 70% пациентов с острой БНЧС ее удавалось купировать. При хронической БНЧС такой результат был достигнут в 30% случаев, тогда как в 40–50% случаев сохранялась умеренная или флюктуирующая боль. К числу предикторов неблагоприятного исхода (сохранение боли, снижение трудо-

способности) у пациентов с БНЧС относят наличие распространенной боли, соматизацию, высокую интенсивность и большую продолжительность боли, наличие выраженной депрессии или тревоги, предшествующие эпизоды БНЧС, неготовность к преодолению трудностей (беспомощность, надежда на других) [35].

Диагностика

Диагноз неспецифической БНЧС может быть установлен после исключения ее специфических вариантов. При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на перенесенную травму, длительную гормональную терапию, лихорадку, необъяснимую потерю массы тела, парентеральное введение наркотиков. Эти факторы могут свидетельствовать о наличии серьезной патологии, включая онкологические заболевания, инфекции, воспалительные заболевания. Возраст старше 70 лет, травма и длительная терапия глюкокортикоидами связаны с высоким риском перелома позвоночника, особенно при сочетании этих факторов [36].

При подозрении на корешковую боль пациенту показано неврологическое обследование для выявления мышечной слабости, нарушения чувствительности, снижения рефлексов. Инструментальные методы визуализации обычно используются при подозрении на указанную выше серьезную патологию, а также при наличии персистирующей БНЧС, которая не уменьшается на фоне консервативной терапии. В ходе рутинного обследования пациентов с неспецифической БНЧС инструментальные методы не применяются.

Боль в спине как коморбидная патология

В практике ревматолога БНЧС может встречаться как проявление основного заболевания, обуславливая необходимость проведения дифференциальной диагностики и выбора адекватной терапии. Кроме того, БНЧС зачастую развивается как коморбидная патология на фоне основного ревматического заболевания. В этом случае могут возникать затруднения при определении активности основного заболевания и эффективности проводимой терапии. Однако в настоящее время изучению значения коморбидной БНЧС при ревматических болезнях не уделяется должного внимания, и она не учитывается при оценке статуса больных. Так, в масштабном исследовании А. L. Ramos и соавт. [37], которые изучали коморбидные заболевания у 96 921 больных ревматоидным артритом (РА), БНЧС вообще не упоминается. Между тем, вероятно, она является наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с РА. В указанной выше работе наиболее частым сопутствующим заболеванием при РА был ОА, который встречался в 44% случаев, а R. Kothe и соавт. [38], которые оценивали распространенность БНЧС при РА, обнаружили ее у 53,5% больных. При наличии БНЧС авторы наблюдали значимо более выраженные функциональные нарушения и депрессию, чем при ее отсутствии. По данным R. A. Ваукага и соавт. [39], хроническая БНЧС наблюдается у 64,5% больных РА и сопровождается значительным ухудшением функционального статуса и качества жизни, а также увеличением частоты депрессии K. Yamada и соавт. [40] у 23,8% больных РА выявили тяжелую БНЧС. В этих случаях отмечалось значимо большее число болезненных суставов и худшие значения общей оценки состояния здоровья больным. Наличие тяжелой БНЧС ассоциировалось с женским полом, курением, умеренной и высокой актив-

ностью РА по DAS28, но не было связано с изменениями, выявляемыми при рентгенологическом исследовании.

При определении активности РА и оценке эффективности проводимой терапии, помимо объективных признаков воспаления, обязательно используются показатели, которые оценивает сам больной. При этом имеющиеся у пациента боль и функциональные ограничения далеко не всегда связаны с активным воспалением [41]. Наличие БНЧС является серьезным фактором, способным существенно исказить результат определения активности заболевания и приводить к неоправданному изменению проводимой терапии, что может негативно повлиять на прогноз заболевания и спровоцировать возникновение неблагоприятных реакций.

На сегодняшний день общепринятых методов оценки имеющейся у пациента коморбидной патологии не существует. Предложено несколько индексов коморбидности, позволяющих оценить количество имеющихся у больного сопутствующих заболеваний, ранжировать их по значимости и тяжести [42]. Однако универсальный инструмент, учитывающий все значимые аспекты коморбидности, пока не разработан, как и количественные методы для оценки влияния одного заболевания на другое. Между тем коморбидная патология является одним из наиболее важных факторов, ассоциированных с формированием резистентного к лечению РА [43].

В настоящее время весьма актуальной представляется разработка системы дифференцированной оценки болевого синдрома при РА с учетом известных на сегодняшний день факторов, определяющих его развитие, включая воспаление, центральную сенситизацию, неврологические нарушения, депрессию, психологические особенности пациента [44, 45]. К числу таких факторов, безусловно, относится и хроническая БНЧС. Своевременное ее выявление и адекватная терапия могут благоприятно повлиять на статус больного РА и существенно повысить эффективность лечения данного заболевания.

Лечение

Нефармакологические методы. Согласно современным представлениям, важную роль в лечении хронической БНЧС играют нефармакологические методы, включая обучение пациента, занятия лечебной физкультурой (ЛФК) и поведенческую терапию. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что эти подходы дают сопоставимый благоприятный эффект [46]. В соответствии с действующими рекомендациями больным как с острой, так и с хронической БНЧС следует избегать постельного режима [47]. Пациенту нужно разъяснить, что, независимо от длительности симптоматики, боль в спине является контролируемым состоянием и со временем будет уменьшаться на фоне лечения.

Следует рекомендовать пациенту сохранять привычную физическую активность и продолжать работать. Он должен быть информирован о естественном течении имеющейся у него симптоматики и необходимости активного участия в процессе лечения.

В недавнем систематическом обзоре были проанализированы результаты более 200 рандомизированных исследований, в которых изучались различные варианты занятий ЛФК [48]. В большинстве случаев они давали благоприятный результат в виде уменьшения боли и повышения физической активности.

Поведенческая терапия включает техники релаксации, позволяющие уменьшать физиологический ответ на боль, устранять подкрепление болевого поведения и поощрять здоровое поведение, а также когнитивную терапию, которая фокусируется на выявлении и модификации негативных мыслей о боли и инвалидности. Благоприятный эффект может быть получен также при использовании мануальной терапии и массажа [49, 50].

Медикаментозная терапия. Действующие рекомендации предлагают назначать фармакотерапию БНЧС при недостаточной эффективности нефармакологических методов. При этом используются препараты разных классов, причем зачастую одновременно. В ряде случаев применение таких комбинаций позволяет повысить эффективность лечения. Так, назначение прегабалина в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) усиливает анальгетический эффект [51].

Нередко в качестве первого препарата больные получают ацетаминофен, что во многом обусловлено его доступностью и сравнительно хорошей переносимостью. Однако в систематических обзорах отмечалось отсутствие существенного улучшения на фоне применения ацетаминофена у пациентов с БНЧС [52]. Гораздо более действенным средством являются НПВП. Они широко используются в лечении БНЧС и обеспечивают выраженное уменьшение боли и улучшение функционального статуса. Их назначение предусматривается подавляющим большинством действующих рекомендаций по ведению пациентов с БНЧС [53].

Однако в ряде случаев такое лечение связано с риском неблагоприятных реакций (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Этот риск может быть особенно высок в пожилом возрасте при наличии сопутствующей патологии ЖКТ и кардиоваскулярных нарушений. Вероятность возникновения НР существенно снижается при назначении НПВП короткими курсами в минимальных эффективных дозах.

Кроме того, нежелательное действие НПВП на ЖКТ значительно уменьшается при использовании селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Способность избирательно блокировать ЦОГ2 при сохранении активности конституциональной формы ЦОГ (ЦОГ1) обуславливает щадящее действие препаратов этой группы на слизистую оболочку ЖКТ, позволяя избегать НР. Эти качества, а также высокая эффективность определили целесообразность применения коксибов, в частности эторикоксиба, при скелетно-мышечной боли.

Быстрое всасывание и высокая биодоступность эторикоксиба позволяют получить отчетливый анальгетический эффект уже через 24 мин после приема внутрь [54]. При этом длительный период полувыведения дает возможность принимать препарат 1 раз в сутки. Эторикоксиб с успехом используется для купирования хронической боли при ревматических заболеваниях. На фоне его применения в дозах 60 и 90 мг в течение 6 нед у больных РА отмечались значительное уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и положительная динамика индекса DAS28 [55]. Эторикоксиб хорошо зарекомендовал себя при анкилозирующем спондилите [56]. По данным метаанализа, в котором обобщались результаты 44 исследований, посвященных изучению эффективности НПВП при ОА, эторикоксиб обеспечивал более значительное уменьшение боли

по сравнению с другими препаратами, применяющимися для лечения данного заболевания [57].

А.Е. Каратеев и соавт. [58] оценивали эффективность эторикокиба в лечении 790 пациентов, у 51,9% из них был ОА и у 48,1% — хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС). На фоне лечения этим препаратом в дозе 60 мг/сут в течение 2 нед отмечалось уменьшение интенсивности боли при движении, в покое и ночью в среднем на $58,8 \pm 24,1$; $69,7 \pm 32,6$ и $70,1 \pm 32,8\%$. Число больных с уменьшением боли при движении не менее чем на 50% в группах ХНБС и ОА существенно не различалось и составляло соответственно 73,1 и 67,6%. При этом число пациентов, у которых боль была купирована полностью или практически полностью, в группе ХНБС было значимо выше, чем в группе ОА: соответственно 31,3 и 18,9% ($p=0,00007$). Применение миорелаксантов и витаминов группы В не сопровождалось существенным уменьшением боли по сравнению с монотерапией эторикокибом. Отмечались также выраженные улучшение функционального статуса, качества сна, уменьшение признаков центральной сенситизации и усталости.

Частота НР со стороны ЖКТ на фоне лечения эторикокибом значительно ниже, чем при назначении неселективных НПВП, и по этому показателю он не имел существенных отличий от плацебо [59].

Благодаря высокой эффективности и хорошему профилю безопасности эторикокиб завоевал широкую популярность, что стало причиной появления большого числа его дженериков. Среди них следует отметить препарат Бикситор (STADA, Германия), который выпускается в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики при строгом контроле качества.

Миорелаксанты обычно назначаются при подозрении на миофасциальную природу БНЧС и часто применяются в комбинации с НПВП. В группу миорелаксантов входят препараты с разными механизмом действия, включая агонист α_2 -адренорецепторов тизанидин, антагонист 5-НТ₂-рецепторов циклобензаприн, агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен, а также бензодиазепины. В систематическом обзоре отмечен кратковременный эффект миорелаксантов при острой БНЧС, их эффективность при хронической БНЧС не доказана [60]. Кроме того, они могут вызывать сонливость и привыкание.

Прегабалин и габапентин в большинстве руководств рекомендуются в качестве препаратов первой линии для лечения невропатической боли [61]. Поскольку невропатические механизмы могут участвовать в формировании БНЧС,

прегабалин и габапентин часто назначают таким пациентам. Однако, по данным систематических обзоров, при хронической БНЧС они не имели существенных преимуществ по сравнению с плацебо [62]. Эти препараты могут вызывать спутанность сознания, утомляемость, головокружение и нарушение зрения. Теоретически их применение может быть оправданно при выявлении отчетливого невропатического компонента БНЧС [63].

Часто при хронической БНЧС используют опиоиды. Однако их длительный прием связан с риском привыкания и передозировки. В систематическом обзоре 15 клинических исследований, в которых пациенты с длительностью БНЧС не менее 3 мес получали опиоиды не менее 1 мес, было показано кратковременное уменьшение боли по сравнению с плацебо [64]. Частота НР при назначении опиоидов составляла 68,9% (при применении плацебо — 49,1%).

Заключение

В настоящее время возможности топической диагностики БНЧС существенно ограничены. Боль может быть обусловлена поражением различных структур, включая мышцы, связки, суставы, межпозвоночные диски, а также сочетанием таких изменений. В большинстве случаев идентифицировать источник боли по данным анамнеза и объективного исследования не удается и БНЧС классифицируется как неспецифическая. Между тем у значительной части больных симптоматика может быть обусловлена ОА фасеточных суставов. Однако, в отличие от ОА периферических суставов, критерии диагностики ОА позвоночника отсутствуют и для разработки соответствующих алгоритмов диагностики и лечения нужны специальные исследования. Необходимы также качественные рандомизированные исследования для оценки эффективности и уточнения показаний к назначению таких видов терапии, как массаж, поведенческая терапия, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды.

Выделение различных фенотипов БНЧС (например, боли, обусловленной преимущественно ОА фасеточных суставов, миофасциальной боли, невропатической боли) и создание соответствующих диагностических критериев могло бы способствовать разработке дифференцированного подхода к лечению БНЧС. Весьма актуальной представляется также разработка алгоритма, позволяющего своевременно выявлять БНЧС у пациентов с РА, определять степень ее влияния на оценку воспалительной активности и корректировать результат этой оценки с учетом БНЧС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000 Jun; 13(3):205–17. doi: 10.1097/00002517-200006000-00003.
3. Dutmer AL, Schiphorst Preuper HR, Soer R, et al. Personal and Societal Impact of Low Back Pain: The Groningen Spine Cohort. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Dec 15;44(24): E1443–E1451. doi: 10.1097/BRS.0000000000003174.
4. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 Jun 9; 391(10137):2356–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
5. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Aug 7;184(11):E613–24. doi: 10.1503/cmaj.111271.
6. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6): 2028–37. doi: 10.1002/art.34347.
7. Groh AMR, Fournier DE, Battie MC, Seguin CA. Innervation of the Human Intervertebral Disc: A Scoping Review. *Pain Med*. 2021 Jun 4;22(6):1281–304. doi: 10.1093/pm/pnab070.
8. Herlin C, Kjaer P, Espeland A, et al. Modic changes—Their associations with low back pain

- and activity limitation: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Aug 1;13(8):e0200677. doi: 10.1371/journal.pone.0200677.
9. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, et al. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):571-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.006.
10. Deer T, Sayed D, Michels J, et al. A Review of Lumbar Spinal Stenosis with Intermittent Neurogenic Claudication: Disease and Diagnosis. *Pain Med*. 2019 Dec 1;20(Suppl 2):S32-S44. doi: 10.1093/pm/pnz161.
11. 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.
12. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology*. 2007 Mar; 106(3):591-614. doi: 10.1097/00000542-200703000-00024.
13. 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.
14. Timgren J, Soynila S. Reversible pelvic asymmetry: an overlooked syndrome manifesting as scoliosis, apparent leg-length difference, and neurologic symptoms. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006 Sep;29(7):561-5. doi: 10.1016/j.jmpt.2006.06.024.
15. Friberg O. Clinical symptoms and biomechanics of lumbar spine and hip joint in leg length inequality. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983 Sep;8(6):643-51. doi: 10.1097/00007632-198309000-00010.
16. Bastiaenen CH, Bastiaanssen JM, de Bie RA. Pelvic girdle pain and lumbar pain in pregnancy: a cohort study of the consequences in terms of health and functioning. *Spine* 2006; 31:E149-55. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 Sep 15;31(20):2406; author reply 2406-7. doi: 10.1097/01.brs.0000240198.68466.49.
17. Ivanov AA, Kiapour A, Ebraheim NA, Goel V. Lumbar fusion leads to increases in angular motion and stress across sacroiliac joint: a finite element study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Mar 1;34(5):E162-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181978ea3.
18. Chou LH, Slipman CW, Bhagia SM, et al. Inciting events initiating injection-proven sacroiliac joint syndrome. *Pain Med*. 2004 Mar; 5(1):26-32. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04009.x.
19. Slipman CW, Jackson HB, Lipetz JS, et al. Sacroiliac joint pain referral zones. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Mar;81(3):334-8. doi: 10.1016/s0003-9993(00)90080-7.
20. Young S, Aprill C, Laslett M. Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain. *Spine J*. 2003 Nov-Dec;3(6):460-5. doi: 10.1016/s1529-9430(03)00151-7.
21. Hodges PW, Danneels L. Changes in Structure and Function of the Back Muscles in Low Back Pain: Different Time Points, Observations, and Mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019 Jun;49(6):464-76. doi: 10.2519/jospt.2019.8827.
22. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Dec;40(3):250-66. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.001.
23. Goubert D, De Pauw R, Meeus M, et al. Lumbar muscle structure and function in chronic versus recurrent low back pain: a cross-sectional study. *Spine J*. 2017 Sep;17(9):1285-96. doi: 10.1016/j.spinee.2017.04.025.
24. Özcan-Eksi EE, Eksi MS, Turgut VU, et al. Reciprocal relationship between multifidus and psoas at L4-L5 level in women with low back pain. *Br J Neurosurg*. 2021 Apr;35(2):220-8. doi: 10.1080/02688697.2020.1783434.
25. Imamura M, Chen J, Matsubayashi SR, et al. Changes in pressure pain threshold in patients with chronic nonspecific low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 15; 38(24):2098-107. doi: 10.1097/01.brs.0000435027.50317.d7.
26. Katz WA, Rothenberg R. Section 3: The nature of pain: pathophysiology. *J Clin Rheumatol*. 2005 Apr;11(2 Suppl):S11-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000158686.43637.af.
27. Yu R, Gollub RL, Spaeth R, et al. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin*. 2014 Aug 23;6:100-8. doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.019.
28. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):229-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.002.
29. Deyo RA, Mirza SK. CLINICAL PRACTICE. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1763-72. doi: 10.1056/NEJMcpl512658.
30. Van Hoeven L, Luime J, Han H, et al. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):446-53. doi: 10.1002/acr.22180.
31. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
32. Taylor JB, Goode AP, George SZ, Cook CE. Incidence and risk factors for first-time incident low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. 2014 Oct 1;14(10):2299-319. doi: 10.1016/j.spinee.2014.01.026.
33. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Aug 7;184(11):E613-24. doi: 10.1503/cmaj.111271.
34. Kongsted A, Kent P, Axen I, et al. What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? *BMC Musculoskeletal Disord*. 2016 May 21;17:220. doi: 10.1186/s12891-016-1071-2.
35. Artus M, Campbell P, Mallen CD, et al. Generic prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 Jan 17;7(1):e012901. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012901.
36. Downie A, Williams CM, Henschke N, et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ*. 2013 Dec 11;347:f7095. doi: 10.1136/bmj.f7095.
37. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, et al. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jun;46(6):564-71. doi: 10.3899/jrheum.180668.
38. Kothe R, Kohlmann T, Klink T, et al. Impact of low back pain on functional limitations, depressed mood and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Pain*. 2007 Jan;127(1-2):103-8. doi: 10.1016/j.pain.2006.08.011.
39. Baykara RA, Bozgeyik Z, Akgul O, Ozgocmen S. Low back pain in patients with rheumatoid arthritis: clinical characteristics and impact of low back pain on functional ability and health related quality of life. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2013;26(4):367-74. doi: 10.3233/BMR-130393.
40. Yamada K, Suzuki A, Takahashi S, et al. Severe low back pain in patients with rheumatoid arthritis is associated with Disease Activity Score but not with radiological findings on plain X-rays. *Mod Rheumatol*. 2015 Jan;25(1):56-61. doi: 10.3109/14397595.2014.924187.
41. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
42. Лиля АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7-13. [Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
43. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welting PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778-88. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.
44. Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019; 13(1):121-8. [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
45. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активно-

- сти ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. Современная ревматология. 2020;14(2):27-34. [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34
46. Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;2010(7):CD002014. doi: 10.1002/14651858.CD002014.pub3.
47. Kreiner DS, Matz P, Bono CM, et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine J*. 2020 Jul; 20(7):998-1024. doi: 10.1016/j.spinee.2020.04.006.
48. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, et al. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother*. 2021 Oct;67(4):252-62. doi: 10.1016/j.jphys.2021.09.004.
49. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 1;2015(9):CD001929. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3.
50. Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, et al. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019 Mar 13;364:l689. doi: 10.1136/bmj.l689.
51. Romant CL, Romant D, Bonora C, Mino G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol*. 2009 Dec;10(4):185-91. doi: 10.1007/s10195-009-0077-z.
52. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):480-92. doi: 10.7326/M16-2458.
53. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4; 166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367.
54. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):667-79. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90067-7.
55. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0.
56. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1152-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
57. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov; 28(6):1021-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
58. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли. Современная ревматология. 2022; 16(2):34-42. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Results of an open multicenter non-interventional study of clinical efficacy and tolerability of etoricoxib in osteoarthritis and non-specific back pain with additional evaluation of the effect of the drug on the «central» manifestations of pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(2):34-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42
59. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798.
60. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-37. doi: 10.1002/ejp.907.
61. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014 Nov-Dec;19(6):328-35. doi: 10.1155/2014/754693.
62. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2017 Aug 15;14(8):e1002369. doi: 10.1371/journal.pmed.1002369.
63. Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults With Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):28-34. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3077.
64. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.08.2022/3.10.2022/5.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

This article has been supported by STADA. 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.

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

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

Анальгетики при ревматических заболеваниях – необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни

Каратеев А.Е.

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

Контроль хронической боли – один из основных элементов комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ). Применение анальгетиков имеет принципиальное значение для ведения больных остеоартритом (ОА), поскольку при этом заболевании до настоящего времени не разработана единая система патогенетической терапии. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит, эффективная патогенетическая терапия позволяет успешно контролировать воспалительную активность. Однако во многих случаях у пациентов с ИВРЗ неприятные симптомы (боль, утомляемость, плохое общее самочувствие и др.) сохраняются даже на фоне ремиссии и низкой воспалительной активности. Это связано со стойкими структурными изменениями, вторичным ОА, центральной сенситизацией и сопутствующей фибромиалгией. Поэтому примерно 50% больных с ИВРЗ, получающих современную патогенетическую терапию, требуется дополнительное применение анальгетиков. Терапия скелетно-мышечной боли при РЗ должна носить комплексный характер, включать медикаментозные средства с разным механизмом действия и немедикаментозные методы. Первой линией терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Выбор конкретного НПВП должен базироваться на индивидуальной оценке клинической ситуации и наличии факторов риска возможных осложнений. Среди НПВП следует выделить ацеклофенак – эффективный препарат с благоприятным профилем безопасности, что подтверждено большим числом клинических исследований и реальной клинической практикой.

Ключевые слова: ревматические заболевания; остеоартрит; ревматоидный артрит; хроническая боль; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Анальгетики при ревматических заболеваниях – необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни. Современная ревматология. 2022;16(5):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-101-107

Analgesics in rheumatic diseases – a necessary component of therapy aimed at improving the quality of life

Каратеев А.Е.

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

Control of chronic pain is one of the main elements of the complex therapy of rheumatic diseases (RD). The use of analgesics is of fundamental importance for the management of patients with osteoarthritis (OA), since a unified system of pathogenetic therapy has not yet been developed for this disease. In immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs), such as rheumatoid arthritis, effective pathogenetic therapy can successfully control inflammatory activity. However, in many cases, in patients with IRDs, unpleasant symptoms (pain, fatigue, poor general well-being, etc.) persist even during remission and low inflammatory activity. This is associated with persistent structural changes, “secondary” OA, central sensitization, and concomitant fibromyalgia. Therefore, approximately 50% of patients with IRDs receiving modern pathogenetic therapy require additional use of analgesics.

Therapy for musculoskeletal pain in RD should be complex, include drugs with different mechanisms of action and non-drug methods. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first line therapy, they have good analgesic and anti-inflammatory potential. The choice of a specific NSAID should be based on an individual assessment of the clinical situation and the presence of risk factors for possible complications. Among NSAIDs, aceclofenac should be singled out – an effective drug with a favorable safety profile, which is confirmed by a large number of clinical studies and real clinical practice.

Keywords: rheumatic diseases; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; chronic pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Analgesics in rheumatic diseases – a necessary component of therapy aimed at improving the quality of life. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-101-107

Краеугольным камнем современной системы лечения ревматических заболеваний (РЗ) является целенаправленная патогенетическая терапия. Ее задача – воздействие на основные механизмы патологического процесса, ответственные за развитие, прогрессирование и формирование осложнений болезни [1]. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) это применение базисных противовоспалительных препаратов, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янускиназ (JAK), подавляющих активацию клеток врожденного и приобретенного иммунитета, а также синтез цитокинов и хемокинов. При подагре – антигиперурикемическая терапия, снижающая уровень мочевой кислоты и вероятность образования кристаллов моноурата натрия, основных «провокаторов» метаболического клеточного стресса, ассоциированного с интерлейкином (ИЛ) 1. При остеоартрите (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС, в большинстве случаев связанной с ОА позвоночника) в качестве базисной патогенетической терапии следует рассматривать симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) – хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, а также, в определенной степени, препараты гиалуроновой кислоты [2]. Однако достаточно ли патогенетической терапии для полного контроля состояния пациента с РЗ? Ведь главной целью терапии РЗ является не только предупреждение прогрессирования болезни, но и максимально полное восстановление здоровья пациентов. По словам академика Е.Л. Насонова, основная задача лечения – улучшение качества жизни пациентов путем контроля симптомов заболевания, предотвращение деструкции и нарушения функции суставов, сохранение социальных возможностей [1].

Качество жизни больных и неудовлетворенность лечением

К сожалению, добиться приемлемого качества жизни у пациентов с РЗ, несмотря на все достижения медицинской науки, удается далеко не всегда. Это демонстрирует метаанализ 31 исследования (n=22 335), в котором проводилась оценка качества жизни по SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и депрессией. Было показано, что качество жизни у больных РА хуже, чем у лиц, страдающих другими, в том числе весьма серьезными, нозологическими формами [3]. О значительно более низком качестве жизни больных ОА по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста и пола свидетельствуют результаты метаанализа 6 исследований, включавших 7094 пациентов с ОА и 12 100 лиц, служивших контролем [4]. При этом ухудшение качества жизни (по SF-36) касалось как физического, так и ментального компонентов здоровья. Относительно низким является и качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом. Так, по данным метаанализа 38 исследований, выполненного X. Yang и соавт. [5], среднее значение физического компонента здоровья у таких больных колебалось от 45,93 до 58,17, ментального – от 47,49 до 62,52

Неудовлетворительный уровень качества жизни пациентов с РЗ связан прежде всего с сохранением наиболее тягостных симптомов, определяющих «облик» этой патологии: боли, скованности, утомляемости или усталости, нарушения функ-

ции, депрессии и тревоги. Даже на фоне самой современной терапии далеко не всегда удается добиться выраженного улучшения этих проявлений болезни. Недавно опубликован методический обзор серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность различных ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), ингибитора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта, ингибитора CD20 ритуксимаба и ингибиторов ИЛ6 при РА в отношении динамики показателей, оцениваемых самим пациентом (patient reported outcomes, PROs). Согласно полученным данным, лечение РА с использованием комбинации ГИБП и метотрексата приводило к уменьшению уровня общей оценки активности заболевания и боли на 50–60%, нарушения функции (Health Assessment Questionnaire, HAQ) и усталости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) на 15–30% [6].

Даже достижение хорошего результата патогенетической терапии (согласно общепризнанной концепции «Лечение до достижения цели» – Treat to Target) – ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) РА по стандартным индексам активности DAS28 (Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) – далеко не всегда ассоциируется с высоким уровнем качества жизни. По данным ряда клинических работ, порядка 50–60% больных РА с ремиссией или НВА по DAS28 предъявляли жалобы как минимум на слабые болевые ощущения (>10 по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 100 мм) [7–9]. Соответственно, часть больных РА с ремиссией или НВА имела признаки нарушения функции (HAQ >0,5), испытывала повышенную утомляемость или усталость [10, 11]. В качестве примера можно привести работу I. Navarro-Millan и соавт. [12], оценивавших состояние пациентов с РА по данным регистра CORRONA (США), включавшего параметры 28 230 больных. Ремиссия по наиболее жестким критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) Boolean (число болезненных суставов, число припухших суставов, общая оценка активности болезни пациентом по ВАШ 10 см ≤ 1 и СРБ ≤ 1 мг/дл) зарегистрирована только у 8% больных РА. Однако даже среди этих больных число лиц с интенсивностью боли ≥ 2 см по ВАШ составило 14%, а с оценкой усталости ≥ 2 см по ВАШ – 27%.

Сдержанное отношение к результатам применения самых современных патогенетических средств демонстрирует метаанализ 41 РКИ (n=18 046) с оценкой результатов длительного (не менее 5 лет) лечения раннего РА в группах пациентов до и после 2002 г., т. е. до начала широкого применения ГИБП и на фоне их использования [13]. Было показано, что активность по DAS28 и оценка по SF-36 в когортах больных РА в настоящее время значимо ниже, чем до 2002 г.: среднее различие средних значений (СРС) составило 0,86 (95% доверительный интервал, ДИ 0,34–1,37) и 0,76 (95% ДИ 0,25–1,27). Но при этом интенсивность основных симптомов РА в группах больных, прошедших лечение до и после 2002 г., статистически значимо не различалась: СРС для боли составила 0,24 (95% ДИ -0,25–0,74), утомляемости – 0,38 (95% ДИ -0,11–0,88), нарушения функции – 0,34 (95% ДИ -0,15–0,84), психического компонента SF-36 – -0,08 (95% ДИ -0,41–0,58).

Многие пациенты с РЗ недовольны результатами лечения. Так, анонимный опрос 1040 больных, из которых 40,6% стра-

дали РА, 36,6% – ОА, 10,8% – спондилоартритами (СпА), проведенный в рамках программы КОМПАС, показал, что были полностью удовлетворены лечением лишь 15,6%, частично – 64,0%, полностью не удовлетворены – 20,4% [14].

Р.С. Taylor и соавт. [15] оценили удовлетворенность лечением у 1624 больных РА с умеренной или высокой активностью. Использование индекса TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) показало, что только 13,5% пациентов определили результат лечения как хороший (общий TSQM ≥ 80). Т. Fujiwara и соавт. [16] исследовали удовлетворенность лечением у японских пациентов с РА на основании данных национального регистра FRANK (n=2235). Число больных, полностью удовлетворенных и удовлетворенных общей терапией, составило 66,0%.

При ОА, наиболее распространенном заболевании суставов, эффект терапии нередко бывает недостаточным. Это подтверждает, в частности, работа S. Taylor и соавт. [17], в которой оценивалась удовлетворенность терапией у 713 пациентов с ОА из Германии, Испании и Великобритании. В среднем половина пациентов была недовольна результатами лечения (31% с легким течением ОА и 60% с умеренным или тяжелым течением). В исследовании R.L. Robinson и соавт. [18], изучавших ответ на недавно назначенное лечение у 572 больных ОА в США, число лиц, удовлетворенных и частично удовлетворенных лечением, составило 67,8%. При этом у 59,4% опрошенных отмечалась умеренная или сильная суставная боль.

Востребованность анальгетиков при РЗ

Использование анальгетиков при РЗ, разумеется, за исключением применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при СпА, может считаться своеобразным маркером недостаточной эффективности патогенетической терапии. И результаты серии исследований показывают, что обезболивающие средства очень востребованы в комплексной противоревматической терапии. Например, К. Albrecht и соавт. [19] сообщили, что в когорте германских больных с ИВРЗ из 150 394 пациентов с РА НПВП принимали 61,0%, опиоиды – 21,0%; из 30 636 пациентов со СпА – 62,0 и 17,0%; из 5642 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) – 52,0 и 17,0% соответственно. По данным С. Anastasiou и J. Yazdany [20], среди американских пациентов, в зависимости от стадии РЗ (ранней или поздней), опиоидные анальгетики при РА использовали от 17 до 67%, при аксиальном СпА – от 19 до 57% и при СКВ – от 18 до 53%. Частота применения анальгетиков при ОА и НБС представлена в исследовании BISCUITS, в котором оценивалась распространенность патологии скелетно-мышечной системы в Дании, Норвегии, Швеции и Финляндии. Среди 1,4 млн пациентов с ОА и 0,4 млн пациентов с хронической НБС, зарегистрированных в системах здравоохранения этих стран, 44,0% получали опиоиды, а 20,9% – НПВП [21].

Анальгетики – одним из наиболее востребованных классов лекарств. По данным R.S. Rasu и соавт. [22], в США ежегодно выписывается 143 млн рецептов на НПВП и 113,8 млн рецептов на опиоиды на сумму 1,9 и 3,6 млрд долл. соответственно.

Факторы, определяющие потребность в анальгетиках

Развитие хронической боли при РЗ – комплексный процесс, в котором участвуют многие патогенетические

механизмы: повреждение, воспаление, неполноценная регенерация, нейропластические изменения и психоэмоциональные нарушения. Патогенетическая терапия в основном воздействует на процесс воспаления, обеспечивая обезболивающий эффект за счет снижения синтеза цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления и подавления воспалительной периферической сенситизации болевых рецепторов [23, 24].

Однако в развитии хронической боли как при ИВРЗ, так и при ОА существенную роль могут играть не только воспалительные механизмы [25, 26] (рис. 1). Так, при прогрессировании РА, особенно в случае неадекватной или несвоевременно начатой базисной терапии, развиваются деструкция ткани сустава и дегенеративные изменения (фиброз, неоангиогенез, спрутинг нервных волокон и др.), которые приводят к значительным нарушениям биомеханики, выраженному механическому стрессу мягких тканей и периферической гиперталгии. Нарушение структуры суставов, вызванное ростом паннуса и последующей неполноценной репарацией, способствует формированию вторичного ОА, сопровождающегося деформацией, подвывихами и нестабильностью суставов, поражением связочного аппарата (тендопатией, энтезопатией, бурситом и др.) [24, 27].

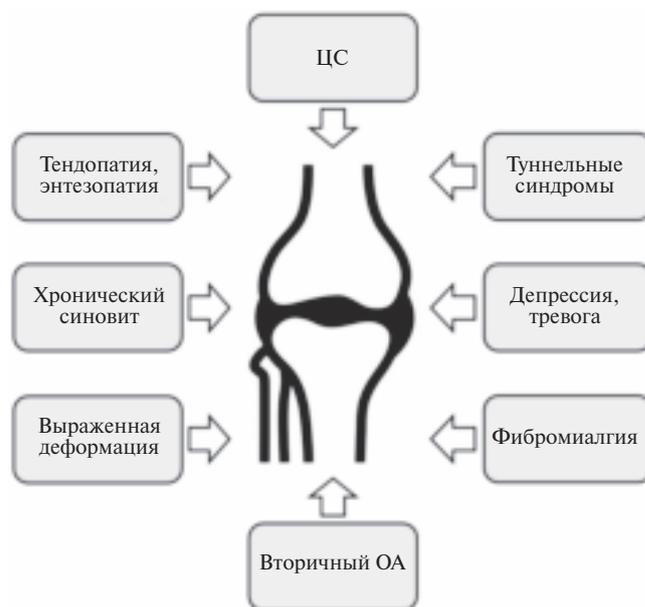


Рис. 1. Факторы, определяющие хронизацию боли при РЗ
Fig. 1. Factors that determine the chronification of pain in RD

Возможность возникновения тяжелых деструктивных изменений суставов при РА, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, подтверждает сохраняющаяся потребность в ортопедических операциях, прежде всего в тотальной эндопротезировании (ТЭ). Так, согласно результатам метаанализа 44 исследований, частота ТЭ тазобедренных суставов при РА составляла в 2010-х гг. 7 случаев на 1000 пациентов в год [28]. По данным национального исследования, проведенного в США, в тот же период ТЭ коленного сустава проводилось примерно 1% больных РА (что примерно в 10 раз чаще, чем при ОА) [29].

Маркером развития вторичного ОА при РА может служить выявление остеофитов. Так, С.Р. Figueiredo и соавт. [30], ко-

торые оценивали рентгенологическую картину суставов кистей у позитивных по антителам к циклическому цитруллин-линированному пептиду больных РА исходно ($n=202$) и при длительном (более 1,5 лет, $n=77$) наблюдении, выявили формирование в среднем $1,3 \pm 2,3$ и $2,6 \pm 4,9$ остеофитов у 1 пациента. По данным N. Okumura и соавт. [31], у больных РА, которым было проведено ТЭ коленного сустава, средний размер остеофитов колебался от 4,6 до 37,2 мм. S. Asai и соавт. [32] изучали характер структурных изменений суставов у 282 больных РА, которым было выполнено ТЭ. При проведении рентгенографии частота выявления остеофитов достигала 72–75%.

Еще одним важным механизмом хронической боли является центральная сенситизация (ЦС) – следствие ноципластических процессов, обратимого изменения мембраны нейронов ноцицептивной системы, связанного с длительной болевой афферентацией и системным влиянием провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ6. Под действием медиаторов воспаления и нейротрофинов, вырабатываемых глиальными клетками и резидентными макрофагами синаптического окружения, происходит открытие лигандзависимых нейрональных каналов, что существенно изменяет трансмембранный потенциал и снижает порог возбуждения нейронов. Это определяет развитие гипералгезии, феномена «распространенной боли» и аллодинии. При формировании ЦС и ее крайнего клинического выражения – фибромиалгии (ФМ) – даже небольшое болевое или неболевое воздействие вызывает ощущение интенсивной боли [33, 34]. Так, методический обзор 27 исследований ЦС при ИВРЗ ($n=1875$), проведенный A.P. Trouvin и соавт. [35], подтвердил наличие дисфункциональных изменений ноцицептивной системы при данной патологии с использованием таких методов, как количественное сенсорное тестирование с оценкой болевых порогов, временная суммация и условная модуляция боли. Частота определенной ФМ при РА и СпА достигает 20–30% [25, 33, 34].

ЦС также играет существенную роль в развитии хронической боли при ОА и НБС. Так, по данным метаанализа 39 исследований, наличие симптомов высоковероятной невропатической боли при ОА коленного сустава по опроснику PainDETECT (счет ≥ 18) отмечалось у 20% (95% ДИ 15–24%) обследованных [36]. Частота высоковероятной ЦС при ОА коленного сустава по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory) составила 36% (95% ДИ 12–59%). При ОА тазобедренного сустава распространенность высоковероятной невропатической боли по опроснику PainDETECT достигала 9% (95% ДИ 6–13%); ЦС по опроснику CSI – 29% (95% ДИ 11–36%). Весьма часто признаки ЦС определялись и при хронической НБС: согласно результатам метаанализа 16 исследований ($n=2347$), число пациентов со счетом CSI ≥ 40 при данной патологии составляет 43,2% [37].

Обезболивающая терапия в ревматологической практике

Учитывая сложный патогенез, контроль боли при РЗ должен основываться на комплексной терапии, включающей препараты с различным механизмом действия. Это лекарства, влияющие на воспаление, – НПВП, локальные инъекции глюкокортикоидов, SYSADOA; местные анестетики и ботулотоксин, блокирующие афферентное возбуждение периферических нервов; антиконвульсанты и антидепрессанты, снижающие избыточное возбуждение ноцицептивной си-

стемы, возникающее в рамках ЦС, а также методики немедикаментозной терапии, психотерапии и реабилитации. Однако первой линией терапии скелетно-мышечной боли были и остаются НПВП [2]. Эти препараты блокируют циклооксигеназу 2 и подавляют синтез простагландина E_2 – одного из наиболее агрессивных медиаторов боли и воспаления, оказывая тем самым спектр эффектов, имеющих важное значение для контроля боли. Среди этих эффектов антиноцицептивное, противовоспалительное и жаропонижающее действие, подавление неоангиогенеза и роста остеофитов, снижение сенситизации болевых рецепторов [2]. Результаты метаанализа 192 РКИ ($n=102\ 829$), в которых оценивалась эффективность различных анальгетиков при ОА, показали преимущество НПВП перед опиоидами и максимальной дозой парацетамола. В отличие от других обезболивающих препаратов, НПВП в терапевтических дозах однозначно обеспечивают минимальное клинически значимое улучшение у всех больных [38]. Весьма показательны данные метаанализа 17 РКИ, согласно которым по терапевтическому потенциалу НПВП при ОА не уступают опиоидным анальгетикам: уменьшение интенсивности боли при назначении НПВП в среднем достигало 18 мм, трамадола – 18 мм, гидроморфона и оксикодона – 19 мм по ВАШ [39].

В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвержден незначительный анальгетический потенциал опиоидов при ОА [40]. Так, в 19 РКИ ($n=8965$) разность средних (mean difference, MD) по боли составила -4,59 балла (из 100 возможных), 95% ДИ – от -7,17 до -2,02.

Однако НПВП могут вызывать угрожающие нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, что может ограничить их применение у пациентов с коморбидной патологией. Поэтому, согласно современным представлениям, НПВП назначают лишь после тщательного анализа факторов риска возможных осложнений [2].

Одним из наиболее сбалансированных по соотношению выраженности лечебного действия, относительно низкого риска развития серьезных НР и общей переносимости НПВП представляется ацеклофенак [41]. Он широко используется во многих странах мира, хорошо известен и востребован российскими врачами, занимающимися ведением больных со скелетно-мышечной патологией.

Преимущества ацеклофенака подтверждает весьма обширная доказательная база, в том числе метаанализ 9 РКИ ($n=1976$), в которых его эффективность и безопасность сравнивались с таковыми парацетамола и других НПВП [42]. Ацеклофенак демонстрировал лучшее обезболивающее действие по сравнению с другими анальгетиками (среднее отличие по динамике боли по ВАШ 100 мм – 7,5 мм) и статистически значимо лучший результат по снижению функциональных нарушений (среднее отличие в динамике – 6,7 мм). Число эпизодов НР со стороны ЖКТ оказалось статистически значимо меньшим у получавших ацеклофенак (относительный риск, ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

Терапевтический потенциал и хороший профиль безопасности ацеклофенака показаны M. Dooley и соавт. [43], выполнившими метаанализ 13 РКИ, в которых данный препарат сравнивался с другими НПВП ($n=3574$). В этой же работе оценивалась частота НР при использовании 10 разных

НПВП в ходе серии РКИ и наблюдательных исследований ($n=142\,776$). Установлено, что общее число НР на фоне применения ацеклофенака оказалось $<5\%$, в основном это были эпизоды умеренно выраженной диспепсии. В целом вероятность развития НР у лиц, получавших ацеклофенак, была на 38% ниже, чем при использовании других НПВП.

Ценную информацию дает метаанализ 28 популяционных исследований, в которых оценивалась вероятность развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема различных НПВП. Ацеклофенак демонстрировал наименьший риск этого опасного осложнения (ОР 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [44]. Ацеклофенак зарекомендовал себя как препарат, относительно безопасный и в отношении ССС. Это доказывает оценка кардиоваскулярных НР на фоне приема разных НПВП, которая проводилась в 4 популяционных исследованиях в Великобритании, Германии, Италии и Нидерландах. Эти исследования включали 8,5 млн пациентов, принимавших НПВП, у которых было зарегистрировано 79 553 эпизодов инфаркта миокарда. Проведенные расчеты показали, что вероятность данной НР на фоне применения ацеклофенака была минимальной (ОР 1,04; 95% ДИ 0,9–1,19) [45].

Опыт изучения ацеклофенака в нашей стране был проанализирован в систематическом обзоре 14 российских работ, выполненных с 2005 г. и суммарно включавших 4096 пациентов. Данные отечественных исследователей указывают на высокий обезболивающий потенциал ацеклофенака – курсовая терапия этим препаратом уменьшала интенсивность боли в среднем на $52,9\pm 15,9\%$. При этом суммарное число НР не превышало 3% (преимущественно умеренно выраженная диспепсия). По данным авторов, которые сравнивали ацеклофенак (Аэртал) с диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом и парацетамолом, общее число НР при использовании ацеклофенака составило в среднем $8,8\%$, препаратов контроля – $20,2\%$ [46].

Недавно были опубликованы результаты 2 масштабных исследований, выполненных в рамках программы АЭЛИТА (Анальгетики: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), посвященных оценке эффективности и безопасности ацеклофенака (Аэртал) при длительном применении у больных РА и ОА. В первом исследовании 411 больных РА с умеренной и низкой активностью (DAS28 $3,7\pm 1,5$) в течение 6 мес получали ацеклофенак ($54,2\%$) или другие НПВП [47]. На фоне приема ацеклофенака (его эффект не отличался от такового других НПВП) боль снизилась с $6,5\pm 1,4$ до $3,9\pm 2,1$ см по ВАШ (рис. 2). При этом число НР (диспепсия, артериальная гипертензия, отеки) достигало $30,2\%$, однако, в отличие от других НПВП, при использовании ацеклофенака не зафиксировано ни одного эпизода серьезных осложнений. В ходе второго исследования 611 больных ОА в течение 12 мес получали Аэртал по 200 мг/сут [48]. Под влиянием лечения также наблюдалось выраженное снижение интенсивности боли: с $6,5\pm 1,2$ до $1,4\pm 1,1$ см по ВАШ (см. рис. 2);

число пациентов с уменьшением боли $>50\%$ по сравнению с исходным уровнем к 12 мес составило 84% . Как и в первом исследовании, НР отмечались у $30,0\%$ пациентов и также носили умеренный или слабый характер.

Для более удобного использования ацеклофенака была создана его форма в виде быстрорастворимого порошка (саше) – Аэртал порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Эффективность и безопасность этой быстрорастворимой формы ацеклофенака при ОА была показана в исследовании Е.П. Шариповой и соавт. [49]. Это проспективное исследование, включавшее оценку эффективности и безопасности препарата Аэртал порошок для приготовления суспензии для приема внутрь в реальной клинической практике, было проведено у амбулаторных пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов в течение 2 нед. Отмечены четкое уменьшение интенсивности боли на 25% по сравнению с началом терапии, скованности на 34% , улучшение функции суставов на 17% и уменьшение суммарного индекса WOMAC на 18% к концу терапии ($262,7\pm 127,7$ против $198,5\pm 111,6$; $88,5\pm 42,21$ против $57,7\pm 32,6$; $789,9\pm 307,2$ против $650,6\pm 242,6$ и $1087,7\pm 369,3$ против $886,4\pm 326,0$ соответственно; $p<0,05$ во всех случаях). Результаты этого наблюдательного исследования показали, что Аэртал-порошок быстро уменьшает боль и скованность и, как следствие, улучшает функциональное состояние суставов. При применении ацеклофенака-порошка нежелательные явления со стороны ЖКТ наблюдались только у 1 ($2,5\%$) больного. Препарат может быть рекомендован в качестве эффективного и безопасного средства, особенно для больных, приверженных приему жидких форм НПВП.

Заключение

Проблема скелетно-мышечной боли при РЗ не теряет актуальности, несмотря на внедрение в практику новых средств патогенетической терапии. Серьезные структурные изменения суставов и позвоночника, развитие вторичного ОА и повреждение связочного аппарата могут способствовать сохранению боли и нарушения функции при ИВРЗ даже на фоне ремиссии и низкой воспалительной активности. Хронизации боли также способствуют нейропластические

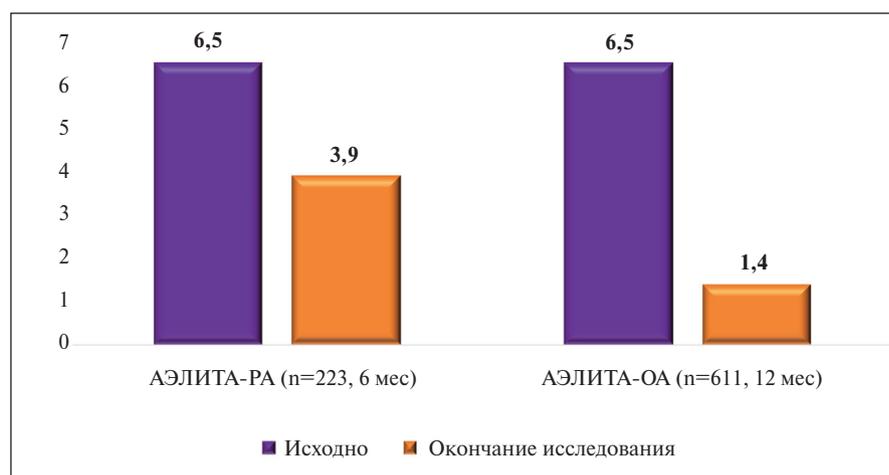


Рис. 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ на фоне длительного использования ацеклофенака (исследования АЭЛИТА-РА и АЭЛИТА-ОА) [47, 48], см

Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to VAS during long-term use of aceclofenac (studies AELITA-RA and AELITA-OA) [47, 48], cm

процессы, ЦС и фибромиалгия. Поэтому использование анальгетических средств должно оставаться в арсенале врача, наблюдающего пациентов со скелетно-мышечной патологией. НПВП – препараты первой линии при скелетно-мышечной боли. Выбор препарата зависит от клиниче-

ской ситуации, прежде всего от наличия факторов риска. Среди НПВП следует выделить ацеклофенак, обладающий доказанной эффективностью и относительной безопасностью, что делает его назначение целесообразным у большинства пациентов с РЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4-8. [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014; 8(3):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
3. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001. Epub 2014 May 29.
4. Yan H, Guo J, Zhou W, et al. Health-related quality of life in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2022 Sep;27(8):1859-74. doi: 10.1080/13548506.2021.1971725. Epub 2021 Aug 31.
5. Yang X, Fan D, Xia Q, et al. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2016 Nov;25(11):2711-23. doi: 10.1007/s11136-016-1345-z. Epub 2016 Jun 20.
6. Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427-37. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):427-37. (In Russ.)].
7. Strand V. Patient-reported outcomes and realistic clinical endpoints for JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Mar;18(3):193-205. doi: 10.1080/1744666X.2022.2049242. Epub 2022 Mar 15.
8. Taylor PC, Woods M, Rycroft C, et al. Targeted literature review of current treatments and unmet need in moderate rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):4972-81. doi: 10.1093/rheumatology/keab464.
9. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)].
10. Berghea F, Berghea CE, Zaharia D, et al. Residual Pain in the Context of Selecting and Switching Biologic Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 17;8:712645. doi: 10.3389/fmed.2021.712645. eCollection 2021.
11. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. Systematic Literature Review of Residual Symptoms and an Unmet Need in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov;73(11):1606-16. doi: 10.1002/acr.24369. Epub 2021 Sep 9.
12. Navarro-Millan I, Chen L, Greenberg JD, et al. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):137-43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.002. Epub 2013 Jun 3.
13. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;50(2):209-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.006. Epub 2019 Aug 24.
14. Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Булгакова НА и др. Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине). Современная ревматология. 2021;15(4):43-9. [Pogozheva EYu, Karateev AE, Bulgakova NA, et al. Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (Quality of Pain Relief in the Opinion of Patients with Arthritis and Back Pain). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):43-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-43-49
15. Taylor PC, Ancuta C, Nagy O, et al. Treatment Satisfaction, Patient Preferences, and the Impact of Suboptimal Disease Control in a Large International Rheumatoid Arthritis Cohort: SENSE Study. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Feb 17;15:359-73. doi: 10.2147/PPA.S289692. eCollection 2021.
16. Fujiwara T, Kondo M, Yamada H, et al. Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022 Feb 22;24(1):53. doi: 10.1186/s13075-022-02746-5.
17. Taylor S, Everett S, Taylor T, et al. A measure of treatment response: patient and physician satisfaction with traditional NSAIDs for osteoarthritis control. *Open Access Rheumatol*. 2013 Jul 29;5:69-76. doi: 10.2147/OARRR.S41940. eCollection 2013.
18. Robinson RL, Schnitzer TJ, Barlow S, et al. Satisfaction with Medications Prescribed for Osteoarthritis: A Cross-Sectional Survey of Patients and Their Physicians in the United States. *Pain Ther*. 2022 Mar;11(1):191-208. doi: 10.1007/s40122-021-00350-0. Epub 2022 Jan 13.
19. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. *Z Rheumatol*. 2021 Apr;80(3):243-50. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z. Epub 2021 Feb 26.
20. Anastasiou C, Yazdany J. Review of publications evaluating opioid use in patients with inflammatory rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar 1;34(2):95-102. doi: 10.1097/BOR.0000000000000868.
21. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 20. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212. Online ahead of print.
22. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Sep;20(9):921-8. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.921.
23. Yu H, Huang T, Lu WW, et al. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 22;23(9):4642. doi: 10.3390/ijms23094642.
24. Mathias K, Amarnani A, Pal N, et al. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Jul 16;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0.
25. Schnitzer TJ, Robinson RL, Tive L, et al. Factors associated with physician-reported treatment status of patients with osteoarthritis pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 May 26;23(1):498. doi: 10.1186/s12891-022-05414-6.
26. Nalamachu SR, Robinson RL, Viktrup L, et al. Multimodal Treatment Patterns for Osteoarthritis and Their Relationship to Patient-Reported Pain Severity: A Cross-Sectional Survey in the United States. *J Pain Res*. 2020 Dec 23;13:3415-25. doi: 10.2147/JPR.S285124. eCollection 2020.
27. Sanchez-Florez JC, Seija-Butnaru D, Valero EG, et al. Pain Management Strategies in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2021 Dec;35(4):291-9. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647. Epub 2021 Oct 8.
28. Taylor-Williams O, Nossent J, Inderjeeth CA. Incidence and Complication Rates for Total Hip Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis:

- A Systematic Review and Meta-Analysis Across Four Decades. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):685-702. doi: 10.1007/s40744-020-00238-z. Epub 2020 Sep 30.
29. Nettekoven JF, Bailey BS, Burch MB, et al. Arthroplasty Rates Not Increasing in Young Patients With Rheumatoid Arthritis: A National Database Review, 2005 Versus 2014. *Arthroplast Today*. 2021 Mar 10;8:118-23. doi: 10.1016/j.artd.2021.02.002. eCollection 2021 Apr.
30. Figueiredo CP, Simon D, Englbrecht M, et al. Quantification and Impact of Secondary Osteoarthritis in Patients With Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2114-21. doi: 10.1002/art.39698.
31. Okumura N, Kawasaki T, Kubo M, et al. Effects of malalignment and disease activity on osteophyte formation in knees of rheumatoid arthritis patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1):2309499020911852. doi: 10.1177/2309499020911852.
32. Asai S, Takahashi N, Asai N, et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis undergoing primary total joint replacement: A 14-year trend analysis (2004-2017). *Mod Rheumatol*. 2020 Jul;30(4):657-63. doi: 10.1080/14397595.2019.1649111. Epub 2019 Aug 8.
33. Heisler AC, Song J, Dunlop DD, et al. Association of Pain Centralization and Patient-Reported Pain in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1122-9. doi: 10.1002/acr.23994. Epub 2020 Jul 21.
34. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248-57. doi: 10.1038/nm.2235. Epub 2010 Oct 14.
35. Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2022 Oct;89(5):105399. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105399. Epub 2022 Apr 30.
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. 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.
38. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
39. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
40. Abdel Shaheed C, Awal W, Zhang G, et al. Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust*. 2022 Apr 4;216(6):305-11. doi: 10.5694/mja2.51392. Epub 2022 Feb 9.
41. Iolascon G, Gimenez S, Mogyorysi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101. eCollection 2021.
42. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrh.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
43. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
44. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
45. 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.
46. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
47. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма). Современная ревматология. 2021;15(6):84-90. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):84-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90
48. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амيرджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):57-63. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63
49. Шаропова ЕП, Кашеварова НГ, Аникин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2014;(1):73-6. [Sharopova EP, Kashevarova NG, Anikin SG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):73-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-73-76

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.08.2022/7.10.2022/10.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by «Gideon Richter». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}

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

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

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

В лечении заболеваний суставов, в том числе остеоартрита (ОА), перспективным является применение стандартизированных экстрактов неденатурированного коллагена II типа (НК-II). Известно, что НК-II участвует в регуловке врожденного и приобретенного иммунитета (уменьшение аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща) и в снижении активности хронического воспаления (модуляция уровней цитокинов и простагландинов). Воздействие НК-II на дискоидиновые рецепторы хондроцитов способствует предотвращению структурных нарушений соединительной ткани хряща. Экспериментальные и клинические исследования показали, что под влиянием стандартизированного НК-II происходят увеличение доли регуляторных CD4+ T-клеток, снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1β, ИЛ6, фактор некроза опухоли α, СРБ, простагландинов в крови, а также матриксной металлопротеиназы 3 и экспрессии NF-κB в хряще. Применение НК-II при ОА приводит к значительному уменьшению боли, увеличению объема движений в суставах, улучшению функции суставов по WOMAC и качества жизни.

Ключевые слова: неденатурированный коллаген II типа; остеоартрит; гипералгезия; цитокины; биоинформатика.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ. Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные. Современная ревматология. 2022;16(5):108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113

Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence

Gromova O.A.¹, Torshin I. Yu.¹, Lila A.M.^{2,3}

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

¹44, Vavilov Street, Building 2, Moscow 119333, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Building 1, Moscow 125993, Russia

In the treatment of joint diseases, including osteoarthritis (OA), the use of standardized extracts of undenatured type II collagen (UDC-II) is promising. It is known that UDC-II is involved in the regulation of innate and adaptive immunity (reduction of autoimmune reactions that stimulate cartilage degradation) and in the reduction of chronic inflammation activity (modulation of cytokines and prostaglandins). The effect of UDC-II on discoidin receptors of chondrocytes helps to prevent structural disorders of the cartilage connective tissue. Experimental and clinical studies have shown that under the influence of standardized UDC-II, there is an increase in the proportion of regulatory CD4+ T cells, a decrease in the levels of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL) 1β, IL6, tumor necrosis factor α, CRP, prostaglandins in the blood, as well as matrix metalloproteinase 3 and NF-κB expression in cartilage. The use of UDC-II in OA leads to a significant reduction in pain, an increase in the range of joint motion, an improvement in joint function according to WOMAC and quality of life.

Keywords: undenatured type II collagen; osteoarthritis; hyperalgesia; cytokines; bioinformatics.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5): 108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113

В терапии ОА широко используются хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат и их комбинации, неомыляемые соединения авокадо/сои, диасереин и др. В последние годы при ОА также применяются коллагены: неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II) и денатурированный (гидролизированный) коллаген, т. е. расщепленный на низкомолекулярные пептидные фрагменты [1].

Эндогенный коллаген является важным структурным компонентом хряща и других разновидностей соединительной ткани, составляя до 35% массы всего белка в организме. Массовая доля белков в организме человека равна приблизительно 15–20%, таким образом, при массе тела 70 кг в организме человека на коллаген приходится до 5 кг. Поэтому очевидно, что экзогенный НК-II не может рассматриваться просто как «источник биологического коллагена».

Действительно, при фармакологическом применении НК-II поступает в организм в крайне низких дозах (40–100 мг/сут), что недостаточно для его использования в качестве «строительного материала». В то же время в экспериментальных и клинических исследованиях показана эффективность низких доз НК-II для лечения ОА, что позволяет предположить существование специфических целевых белков и особых молекулярно-физиологических механизмов реализации его фармакологических эффектов.

С помощью систематического компьютерного анализа установлено, что НК-II участвует в регуляции активности провоспалительных цитокинов (связывание хемокинов *CCL2*, *CCL7*, взаимодействие с хемокиновым рецептором *CCR*, снижение выработки цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α , *ФНО α* , и др.). Кроме того, НК-II оказывает влияние на клеточные механизмы иммунитета (дифференцировка *CD8+* Т-клеток, дегрануляция эозинофилов и адгезия лейкоцитов) [2].

НК-II также способствует снижению активности провоспалительных простагландинов (угнетение активности арахидонат-КоА-лигазы, простагландинов, липоксина В4, взаимодействия с лейкотриеновыми рецепторами и рецептором интерлейкина 1, ИЛ1) [2].

Иммунологические свойства НК-II

Молекула белка коллагена представляет собой левозакрученную спираль из трех полипептидных цепей, в которой каждый виток содержит три аминокислотных остатка. В настоящее время механизмы действия НК-II-типа до конца не выяснены.

Известно, что при деструктивных процессах в хрящевой ткани хондроциты подвергаются действию собственного эндогенного коллагена II-го типа, который вызывает дозозависимую индукцию матриксной металлопротеиназы (ММР) 1, ММР3, ММР13, ММР14, цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, белков внутриклеточной передачи сигналов (МАРК-p38, NF- κ B) и др. [3]. Кроме того, избыток эндогенного коллагена II-го типа на поверхности хряща за счет активации клеток иммунной системы может способствовать дальнейшему усилению воспалительных реакций. Антитела к деградированному коллагену II, которые вырабатываются под действием поступающего *per os* экзогенного НК-II, достигая поврежденной поверхности хряща, способствуют его защите с развитием толерантности к фрагментам деградированного эндогенного коллагена II, поддерживающего воспаление в участках повреждения хряща (рис. 1). На сегодняшний

день имеются данные о том, что экзогенный коллаген может участвовать в модуляции гуморального и клеточного иммунного ответа за счет активации иммунных клеток (в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, — GALT), способствуя формированию оральной толерантности [4]. Под оральной толерантностью понимают антигенспецифическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем. Показано, что происходит трансформация наивных Т-клеток в Т-регуляторные, которые усиливают секрецию противовоспалительных медиаторов, включая трансформирующий фактор роста β (TGF β), ИЛ4 и ИЛ10, которые играют роль в уменьшении воспаления и замедлении деградации хрящевой ткани [5, 6].

Фармацевтическая субстанция экзогенного НК-II, полученная в результате щадящей обработки природного сырья (хрящи животных и птиц), представляет собой биологически активную форму коллагена, которая может использоваться как источник эпитопов (т. е. антигенных детерминант белков) для выработки специфических аутоантител. Последние могут способствовать снижению провоспалительного иммунного ответа на волокна эндогенного коллагена, образующиеся при деградации хряща. Исходя из общеизвестных основ иммунологии, прием экзогенного НК-II *per os* должен формировать (посредством приобретенного иммунитета, осуществляемого при участии В- и Т-лимфоцитов) системную (оральную, точнее — кишечную) толерантность к пептидам коллагена II-го типа и тем самым приводить к подавлению воспаления, развивающегося в ответ на собственный деградированный коллаген.

Формирование толерантности к эндогенному коллагену вследствие приема субстанции экзогенного НК-II обусловлено взаимодействиями эпитопов НК-II с лимфоидной тканью желудочно-кишечного тракта [4]. Эти взаимодействия способствуют развитию толерантности Т-клеток к коллагену и

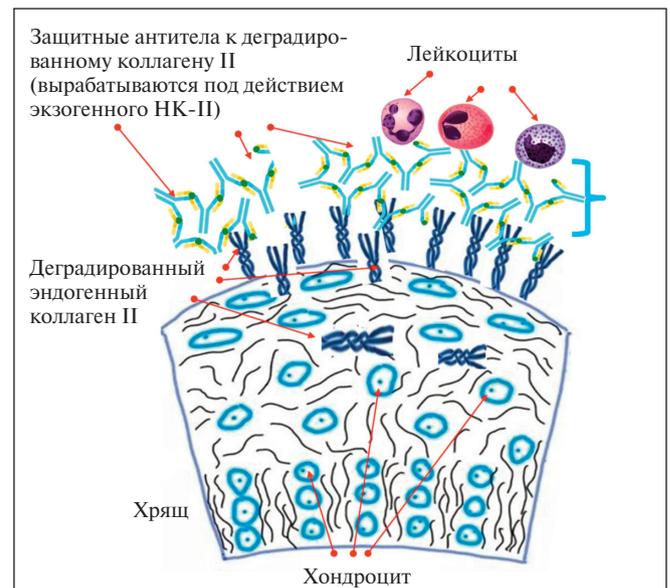


Рис. 1. Предполагаемый иммунологический механизм действия экзогенного НК-II

Fig. 1. Proposed immunological mechanism of action of exogenous UDC-II

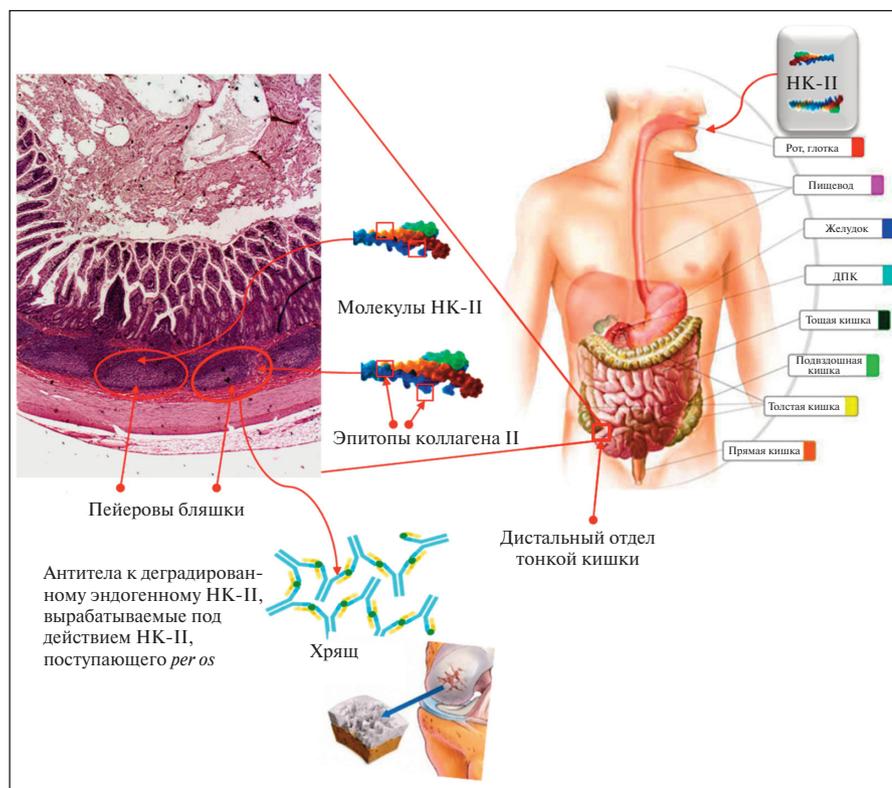


Рис. 2. Возможный путь выработки антител к деградированному эндогенному НК-II при приеме субстанции НК-II

Fig. 2. Possible pathway for the production of antibodies to degraded endogenous UDC-II when taking UDC-II substance

Оценена терапевтическая эффективность НК-II (80, 120 и 160 мг/сут, 150 дней) у лошадей с ОА. У животных, получавших плацебо, не наблюдалось положительной динамики. В то же время у лошадей, получавших НК-II, отмечено значительное улучшение функции сустава ($p < 0,05$), причем эффекты приема НК-II в дозах 120 и 160 мг/сут были соизмеримы [10].

Проведена сравнительная оценка влияния приема НК-II (40 мг/сут, 30 сут) и робенакоксиба (1 мг/кг/сут) на подвижность суставов у собак, страдающих ОА ($n=60$). На 30-й день в обеих группах животных установлено значимое улучшение объема движений в оцениваемых суставах (в группе робенакоксиба – на 32%, в группе НК-II – на 33%), что указывает на сопоставимую эффективность НК-II и исследованного нестероидного противовоспалительного препарата при лечении ОА у собак [11].

Результаты клинических исследований НК-II

В рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное F. Vakilan и соавт. [12], было включено 39 пациентов, средний возраст которых составил $57,7 \pm 8,7$ года. Пациенты

препятствуют «атаке» Т-клеток на деградирующий суставной хрящ [4]. Взаимодействие между лимфоидной тканью в двенадцатиперстной кишке и эпитопами перорально вводимого неденатурированного коллагена II типа содействует формированию пероральной толерантности к антигену и останавливает системную «атаку» Т-клеток на суставной хрящ. Предыдущие исследования показали, что небольшие дозы неденатурированного куриного коллагена типа II, вводимые перорально, эффективно дезактивируют «атаку» Т-клеток-киллеров. Небольшие дозы НК-II *per os* нейтрализуют реакцию Т-клеток киллеров в отношении хрящевой ткани посредством воздействия трехмерных эпитопов коллагена на пейеровы бляшки в тонкой кишке и в проксимальном отделе толстой кишки (рис. 2) [4].

Результаты экспериментальных исследований НК-II

На модели ОА у мышей НК-II увеличивал долю регуляторных CD4+/CD25+ Т-клеток и экспрессию генов – маркеров регуляторных Т-клеток (белков FBP3, TGF1, CD25) [7]. У крыс с моно-йодацетатной (МИА) моделью ОА НК-II модулировал воспалительную реакцию за счет снижения содержания MMP3 и экспрессии NF-κB ($p < 0,05$) [8]. Прием НК-II в дозе 4 мг/кг приводил к уменьшению сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ1β (на 8%), ИЛ6 (на 18%), ФНОα (на 26%), а также СРБ (на 32%), ингибированию продукции простагландина E₂ – ПГЕ₂ (на 20%) и экспрессии генов, кодирующих провоспалительные белки ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, COX2, MCP1, NF-κB, MMP3, RANKL ($p < 0,001$) [9] (рис. 3).

были распределены в две группы: в 1-й группе ($n=20$) назначали НК-II (10 мг/сут, 3 мес) в сочетании с ацетаминофеном (1500 мг/сут), во 2-й группе ($n=19$) – только ацетаминофен (1500 мг/сут). Показано, что сочетанный прием НК-II и ацетаминофена был эффективнее монотерапии ацетаминофеном: отмечены более значимое снижение боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), улучшение функции по WOMAC и качества жизни по SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study; $p < 0,05$).

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании также были продемонстрированы эффективность и безопасность приема НК-II у пациентов с ОА коленных суставов. В этом 6-месячном исследовании участвовал 191 пациент в возрасте от 40 до 75 лет. Было сформировано три группы пациентов: в 1-й группе ($n=63$) использовали НК-II (40 мг/сут), во 2-й группе ($n=65$) – комбинацию глюкозамина гидрохлорида (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) и в 3-й ($n=58$) – плацебо. В группе НК-II в сравнении с плацебо выявлено статистически значимое снижение как суммарного индекса WOMAC (-551 мм против -414 мм; 95% доверительный интервал, ДИ от -232 до -42; $p=0,0024$), так и всех его составляющих (боль: -24 против -17 мм; 95% ДИ от -11,1 до -2,8; $p=0,0003$; скованность: -23,8 мм против -17,8 мм; 95% ДИ от -10,4 до -1,6; $p=0,004$; функциональная недостаточность: -22,5 мм против -17,3 мм; 95% ДИ от -9,3 до -1,3; $p=0,007$). У пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами, получавшими комбинированную терапию, наблюдалось более значимое уменьшение боли и скованности по WOMAC: соответственно -24 мм против

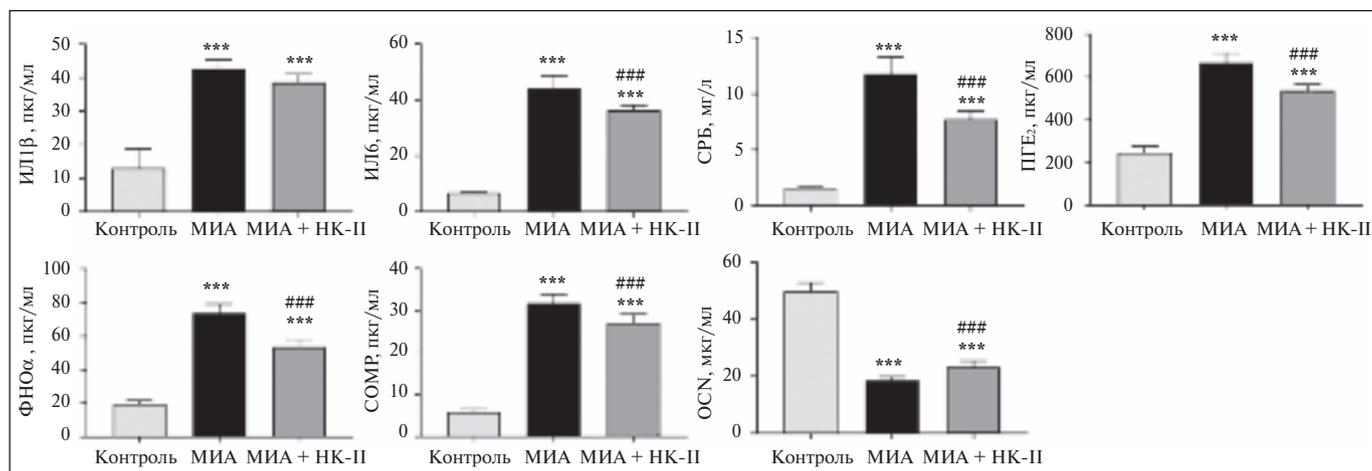


Рис. 3. Влияние приема НК-II на уровни ИЛ1β, ИЛ6, СРБ, ПГЕ2, ФНОα, олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) и остеокальцина (ОСН) на МИА-модели ОА у крыс. Для сравнения результатов между разными группами использованы тест ANOVA и апостериорный тест Тьюки. *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ по сравнению с группой МИА-модели (адаптировано из [9])

Fig. 3. The effect of NK-II intake on the levels of IL1β, IL6, C-reactive protein (CRP), prostaglandin E2 (PGE2), TNFα, cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and osteocalcin (OCN) in the mono-iodoacetate model (MIA) of osteoarthritis in rats. ANOVA test and Tukey's post hoc test were used to compare results between different groups. Statistical significance between groups is shown as *** – $p < 0.001$ compared to control group, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$ compared to MIA group (adapted from [9])

-19,2 мм (95% ДИ от -8,9 до -0,7; $p=0,016$) и -23,8 мм против -19,4 мм (95% ДИ от -8,7 до -0,1; $p=0,044$), в том числе и суммарного показателя: -551 мм против -454 мм (95% ДИ от -190 до -3; $p=0,04$) [13].

Недавно выполненный метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА: отмечено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC (взвешенная разность средних – weighted mean difference, WMD=-8; 95% ДИ от -13 до -3; $p=0,002$), скованности по WOMAC (WMD=-0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,08; $p=0,01$) и боли ВАШ (WMD=-16,6; 95% ДИ от -26,2 до -6,9; $p < 0,001$) [14].

Профилактическое применение НК-II

Экспериментальные исследования показали перспективы дальнейшего изучения НК-II с целью его применения для профилактики и лечения ОА. Так, экстракт НК-II замедлял дегенерацию хрящевой ткани у здоровых собак породы Лабрадор-ретривер в период интенсивных тренировок. После 2-недельного приема НК-II (40 мг/сут) или плацебо (мальтодекстрин) все собаки в течение 11 нед выполняли упражнения на выносливость, включавшие две еженедельные пробежки по 5 км с постепенным увеличением дистанции до 8 км, финальный забег – 16 км. Траектории перемещения собак отслеживали посредством специального ошейника с акселерометром и приемником GPS. Двигательная активность на 1 км и средняя скорость движения были выше у собак, получавших НК-II, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,004$). У собак группы НК-II также отмечены более низкие процент нейтрофилов ($p=0,042$), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ($p=0,001$) и уровень ИЛ6 ($p=0,037$) в крови. После бега на расстояние 16 км ($p=0,023$) уровень СОМР, который отражает степень деградации хрящевой ткани, был меньше у собак группы НК-II. В то же время у собак, получавших плацебо, показатели СОМР оказались значительно выше ($p=0,021$) [15].

В РКИ была продемонстрирована эффективность НК-II (40 мг/сут, 120 дней) у здоровых добровольцев ($n=106$; возраст 30–65 лет), которые испытывали дискомфорт в коленных суставах после интенсивной физической нагрузки ($n=55$). При этом у всех участников в анамнезе не было ОА или хронической боли в суставах. В группе принимавших НК-II ($n=27$) установлено статистически значимое увеличение угла разгибания коленного сустава ($p=0,011$) и времени от начала тренировок до ощущения дискомфорта в суставе ($2,8 \pm 0,5$ мин против $1,4 \pm 0,2$ мин при использовании плацебо; $p=0,019$) [16].

Стандартизированные экстракты НК-II нетоксичны, что делает перспективным их применение для долговременной профилактики и лечения ОА. Например, в тестах на острую токсичность у крыс значение LD50 (доза, приводящая к гибели 50% животных) при приеме *per os* НК-II из хряща цыпленка превышало 5000 мг/кг. Индекс первичного кожного раздражения (Primary dermal irritation index, PDII) был равен 1,8, что соответствует незначительному раздражению кожи, а максимальный средний общий балл раздражения глаз по MMTS (Maximum Mean Total Score) составил 7,3 (минимальный показатель) [17]. Хроническая токсичность исследовалась на собаках в течение 150 дней. Не было установлено значительных изменений массы тела, частоты сердечных сокращений, дыхания и показателей анализа крови. НК-II не вызывал мутагенность в тестах на 5 штаммах бактерий *S. typhimurium* и в тестах на клеточной линии лимфомы мыши L5178Y [18].

Перспективы применения НК-II при нарушениях метаболизма углеводов и жиров

Помимо «хондропротекции» и купирования воспалительных изменений в суставах, в ряде исследований на моделях ОА у животных была показана эффективность НК-II при нарушениях углеводного и жирового обмена.

В частности, на мышцах-самцах линии C57BL6/J, находившихся на диете с высоким содержанием жиров (60% ка-

лорий), были продемонстрированы *антиметаболические эффекты* НК-II (молекулярная масса пептида – 1050 Да, дозы 100, 200, 300 мг/кг/сут). По сравнению с плацебо прирост массы тела и масса висцеральной жировой ткани были ниже в группах, получавших НК-II ($p < 0,05$). Снижение интенсивности набора массы жировой ткани происходило на фоне уменьшения уровней липидов в плазме крови и в печени вследствие подавления активности ферментов биосинтеза жирных кислот и холестерина: белка 1, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP1), белка SREBP2, синтазы жирных кислот (FAS), ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (HMGCR). Также отмечено усиление суммарной активности ферментов β -окисления и синтеза желчных кислот: рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR α), карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (CPT1), цитохрома CYP7A1, 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) и адипонектина [19].

В исследовании С. Orhan и соавт. [20] было показано, что назначение НК-II крысам в дозе 4 мг/кг/сут значимо увеличивало продолжительность изнуряющего бега ($p < 0,001$), при этом наблюдалось снижение уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови ($p < 0,05$). Прием НК-II предотвращал повышение содержания молочной кислоты и креатининкиназы после физической нагрузки ($p < 0,01$), способствовал увеличению активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз ($p < 0,01$) и глутатионпероксидазы ($p < 0,05$) на фоне снижения уровней малонового диальдегида, ИЛ1 β и ФНО α ($p < 0,001$). Содержание липогенных белков мышц (SREBP1, ACLY, LXR и FAS) при приеме НК-II было ниже, чем в контрольной группе.

Согласно данным R. Fan и соавт. [21], НК-II благоприятно влияет на структуру костной ткани стареющих мышечной линии db/db с гипергликемией за счет уменьшения воспаления и

окислительного стресса. В группе животных, получавших НК-II, установлены более высокие значения минеральной плотности кости (287 ± 73 мг/см³ против 187 ± 32 мг/см³ в контроле), индекса икроножной мышцы ($0,46 \pm 0,07\%$ против $0,18 \pm 0,01\%$ в контроле), диаметра мышечных волокон ($0,0415 \pm 0,005$ мм против $0,0330 \pm 0,002$ мм в контроле) и площади поперечного сечения мышц ($0,0011 \pm 0,00007$ мм² против $0,00038 \pm 0,00004$ мм² в контроле). Прием НК-II уменьшал уровни воспалительного цитокина ИЛ1 β и окислительного стресса.

Результаты исследования F. Rui и соавт. [22] свидетельствуют о возможности НК-II улучшать клиническое течение ОА у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа – СД2 ($n=55$, женщины – 56%; возраст – 60 ± 5 лет, ИМТ – 23 ± 2 кг/м², длительность СД2 – 5 ± 2 года). Через 3 мес приема НК-II в основной группе ($n=28$) по сравнению с контрольной ($n=27$) значительно снизились показатели боли по ВАШ, суммарный индекс WOMAC и все его составляющие ($p < 0,05$), увеличились угол сгибания и разгибания коленного сустава, скорость ходьбы и количество шагов в минуту ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что стандартизированный НК-II способствует увеличению доли регуляторных CD4+ Т-клеток, снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , СРБ, провоспалительных простагландинов в крови и содержания MMP3, NF- κ B в хрящевой ткани.

Применение НК-II связано со значительным уменьшением боли и улучшением функции суставов по WOMAC и качества жизни. Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. Современная ревматология. 2022;16(4):111-6. [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):111-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116
- Klatt AR, Paul-Klausch 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.
- 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.
- Tong T, Zhao W, Wu YQ, et al. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res*. 2010 May; 59(5):369-77. doi: 10.1007/s00011-009-0109-4. Epub 2009 Oct 28.
- D'Altillio M, Peal A, Alvey M, et al. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Toxicol Mech Methods*. 2007;17(4):189-96. doi: 10.1080/15376510600910469.
- 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.
- Sahin K, Kucuk O, Orhan C, et al. 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.
- Orhan C, Juturu V, Sahin E, et al. Undenatured Type II Collagen Ameliorates Inflammatory Responses and Articular Cartilage Damage in the Rat Model of Osteoarthritis. *Front Vet Sci*. 2021 Mar 4;8:617789. doi: 10.3389/fvets.2021.617789. eCollection 2021.
- Gupta RC, Canerdy TD, Skaggs P, et al. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009 Dec;32(6):577-84. 2009 doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x.
- Stabile M, Samarelli R, Trerotoli P, et al. Evaluation of the Effects of Undenatured Type II Collagen (UC-II) as Compared to Robenacoxib on the Mobility Impairment Induced by Osteoarthritis in Dogs. *Vet Sci*. 2019 Sep 4;6(3):72. doi: 10.3390/vetsci6030072.
- Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al.

- Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis. *Eurasian J Med.* 2016 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
13. 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.
14. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana RE. 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.
15. Varney JL, Fowler JW, Coon CN. Undenatured type II collagen mitigates inflammation and cartilage degeneration in healthy Labrador Retrievers during an exercise regimen. *Transl Anim Sci.* 2021 May 10;5(2):txab084. doi: 10.1093/tas/txab084.
16. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.
17. Yoshinari O, Marone PA, Moriyama H, et al. Safety and toxicological evaluation of a novel, water-soluble undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods.* 2013 Sep;23(7):491-9. doi: 10.3109/15376516.2013.781255.
18. Marone PA, Lau FC, Gupta RC, et al. Safety and toxicological evaluation of undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods.* 2010 May;20(4):175-89. doi: 10.3109/15376511003646440.
19. Woo M, Song YO, Kang KH, Noh JS. Anti-Obesity Effects of Collagen Peptide Derived from Skate (*Raja kenoi*) Skin Through Regulation of Lipid Metabolism. *Mar Drugs.* 2018 Aug 30;16(9):306. doi: 10.3390/md16090306.
20. Orhan C, Sahin E, Er B, et al. Effects of Exercise Combined with Undenatured Type II Collagen on Endurance Capacity, Antioxidant Status, Muscle Lipogenic Genes in Rats. *Animals (Basel).* 2021 Mar 17;11(3):851. doi: 10.3390/ani11030851.
21. Fan R, Hao Y, Liu X, et al. Native Collagen II Relieves Bone Impairment through Improving Inflammation and Oxidative Stress in Ageing db/db Mice. *Molecules.* 2021 Aug 15;26(16):4942. doi: 10.3390/molecules26164942.
22. Rui F, Jiawei K, Yuntao H, et al. Undenatured type II collagen prevents and treats osteoarthritis and motor function degradation in T2DM patients and db/db mice. *Food Funct.* 2021 May 21;12(10):4373-91. doi: 10.1039/d0fo03011b.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.08.2022/9.10.2022/12.10.2022

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>

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» на второе полугодие 2022 г.

24–26 ноября – XXV Научно-практическая конференция ревматологов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Конференция проводится ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» при поддержке ООО «Ассоциация ревматологов России» в рамках непрерывного профессионального образования по специальностям «Ревматология», «Терапия», «Врач общей практики».

Цель конференции – повышение знаний и профессиональных навыков врачей, занимающихся ведением пациентов с системными ревматическими заболеваниями: ревматоидным артритом, спондилоартритами, системной красной волчанкой, прогрессирующим системным склерозом, системными васкулитами, идиопатическими воспалительными миопатиями и др. В ходе конференции ведущие эксперты представят широкий спектр вопросов патогенеза, ранней диагностики, современных подходов к оценке активности и тяжести этих заболеваний, прогнозированию осложнений и неблагоприятных исходов. Будут рассмотрены наиболее перспективные направления терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, направленные на достижение стойкой ремиссии и максимального улучшения качества жизни пациентов. Планируется обсуждение вопросов обеспечения эффективной и преемственной медицинской помощи пациентам с системными ревматическими заболеваниями, предупреждения опасных кардиоваскулярных, инфекционных и других осложнений, возможности медицинской и социальной реабилитации.

Для участия в конференции приглашаются: ревматологи, терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, кардиологи, неврологи, эндокринологи, гастроэнтерологи и другие специалисты практического здравоохранения, научные сотрудники и преподаватели, а также ординаторы и аспиранты.

15–16 декабря – Ежегодная школа «Педиатрическая ревматология»

Школа проводится ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» при поддержке ООО «Ассоциация ревматологов России».

Цель школы – совершенствование знаний и практических навыков врачей, занимающихся проблемой диагностики и лечения ревматических заболеваний в педиатрической практике. В рамках школы будут рассмотрены актуальные вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и современной терапии системных воспалительных ревматических заболеваний у детей, а также инновационные методы их лечения и реабилитации, будет обсуждаться система преемственности оказания медицинской помощи между педиатрами и врачами взрослой ревматологической службы.

Для участия в школе приглашаются: педиатры, ревматологи, дерматологи, неврологи и другие специалисты практического здравоохранения, научные сотрудники, ординаторы и аспиранты.



Планируется проведение серии научных и обучающих семинаров, в том числе в рамках НМО, по актуальным проблемам диагностики, лечения и реабилитации при ревматических заболеваниях.

Актуальные даты – на сайте ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»: <https://rheumatolog.su/>