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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издается с 2007 г.

Журнал включен в реферативную базу SCOPUS

2022;16(6)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лила, *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 тромбовоспаления 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*

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 пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово*

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

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

Е.А. Таскина, *к.м.н., старший научный сотрудник 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 пропедевтики 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. Шостак, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва*

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

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

Современная ревматология. 2022;16(6):1–117
Подписано в печать 14.12.2022
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» – 70678
https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/f14098/

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: **http://mrj.ima-press.net;**
в Научной электронной библиотеке: http://www.elibrary.ru

The journal is included in the list of scientific periodicals of the Russian Federation, which are recommended for publishing the main results of dissertations on the scientific degree of Candidate of Science and on the degree of Doctor of Science

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL Published since 2007

The journal is included in the SCOPUS abstract database

2022;16(6)

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. Zborovsky 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., Лила А.М.

Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть 2: терапия подагры и кишечная микробиота **7**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Асеева Е.А., Лила А.М., Соловьев С.К., Глухова С.И.

Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки **12**

Абросимов И.Н., Ялтонский В.М., Сирота Н.А., Лисицына Т.А., Ялтонская А.В., Лила А.М.

Иммуновоспалительные ревматические заболевания: роль восприятия болезни и совладания с ней в психологической адаптации пациента **20**

Кольцова Е.Н., Лукина Г.В., Шмидт Е.И., Лыткина К.А., Жиляев Е.В.

Предикторы отмены генно-инженерных биологических препаратов ввиду развития нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом **26**

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

Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики) **32**

Lobaba Basim Mohammed Salih, Nizar Abdulalateef Jasim

Pregnancy Outcomes and Contraceptive Use in Women with Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study **38**

Иванова Ю.Ю., Бугрова О.В., Нагорнова К.А., Сайфутдинов Р.И.

Маркеры костного метаболизма у пациентов с системной склеродермией **43**

Арьков В.В., Дмитриев А.А., Миленин О.Н., Орджоникидзе З.Г., Сичинава Н.В., Бадтиева В.А., Алексеева Л.И., Лила А.М.

Комплексное лечение пателлофеморального болевого синдрома у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава **49**

Минасов Т.Б., Лила А.М., Назаренко А.Г., Сарвилина И.В., Загородний Н.В.

Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов **55**

Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г., Сухинина А.В., Андрианова И.А., Меньшикова И.В., Сороцкая В.Н., Зоткин Е.Г.

Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей **64**

Загребнева А.И., Симонова Е.Н., Мезенова Т.В., Бурмистрова Н.Б., Гаврикова Ю.А., Долгов В.В., Морозова Е.О., Кодзева Ж.М., Сапогина К.С.

Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19 ..... **73**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Матвеева О.Н., Квасова Е.В.

Развитие двустороннего эписклерита и ревматоидного артрита после перенесенной новой коронавирусной инфекции: описание клинического случая **80**

Васильев В.И., Городецкий В.Р., Чальцев Б.Д., Пробатова Н.А., Шорникова Н.С., Кокосадзе Н.В., Павловская А.И., Борисенко Е.А., Гайдук И.В.

Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы) **84**

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е., Лила А.М.

Новый биосимиляр этанерцепта – расширение возможностей лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний **92**

Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Лила А.М.

Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение **98**

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Загородний Н.В., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Каратеев А.Е., Наумов А.В., Зонова Е.В., Рачин А.П., Таскина Е.А.

Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022 ..... **106**

ЮБИЛЕЙ 117

CONTENTS

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 2: gout therapy and the gut microbiota 7

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Aseeva E.A., Lila A.M., Soloviev S.K., Glukhova S.I.
Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus 12

Abrosimov I.N., Yaltonsky V.M., Sirota N.A., Lisitsyna T.A., Yaltonskaya A.V., Lila A.M.
Immunoinflammatory rheumatic diseases: the role of the perception of the disease and coping with it in the psychological adaptation of the patient 20

Koltsova E.N., Lukina G.V., Schmidt E.I., Lytkina K.A., Zhilyaev E.V.
Predictors of biologic disease modifying antirheumatic drugs withdrawal due to the development of adverse events in patients with rheumatoid arthritis 26

Gridneva G.I., Aronova E.S., Belov B.S.
Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data) 32

Lobaba Basim Mohammed Salih, Nizar Abdulalateef Jasim
Pregnancy Outcomes and Contraceptive Use in Women with Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study 38

Ivanova Yu.Yu., Bugrova O.V., Nagornova K.A., Sayfutdinov R.I.
Bone metabolism markers in patients with systemic sclerosis 43

Arkov V.V., Dmitriev A.A., Milenin O.N., Ordzhonikidze Z.G., Sichinava N.V., Badtieva V.A., Alekseeva L.I., Lila A.M.
Complex treatment of patellofemoral pain syndrome in athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint 49

Minasov T.B., Lila A.M., Nazarenko A.G., Sarvilina I.V., Zagorodniy N.V.
Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis 55

Feklistov A.Yu., Vorobieva L.D., Alekseeva O.G., Sukhinina A.V., Andrianova I.A., Menshikova I.V., Sorotskaya V.N., Zotkin E.G.
Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis 64

Zagrebneva A.I., Simonova E.N., Mezenova T.V., Burmistrova N.B., Gavrikova Yu.A., Dolgov V.V., Morozova E.O., Kodzeva Zh.M., Sapogina K.S.
Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience 73

CLINICAL OBSERVATIONS

Matveeva O.N., Kvasova E.V.
Development of bilateral episcleritis and rheumatoid arthritis after a new coronavirus infection: a description of a clinical case 80

Vasiliev V.I., Gorodetskiy V.R., Chaltsev B.D., Probatova N.A., Shornikova N.S., Kokosadze N.V., Pavlovskaya A.I., Borisenko E.A., Gaiduk I.V.
Transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease and systemic sclerosis: case report and literature review 84

REVIEWS

Karateev A.E., Lila A.M.
New etanercept biosimilar — expanding treatment options for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases 92

Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Lila A.M.
Osteoarthritis of hand joints: prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment 98

EXPERT CONSENSUS

Lila A.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Zagorodny N.V., Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Karateev A.E., Naumov A.V., Zonova E.V., Rachin A.P., Taskina E.A.
Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022 106

ANNIVERSARY 117

ЛЕКЦИЯ/LECTURE

Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть 2: терапия подагры и кишечная микробиота

Елисеев М.С.[1], Харламова Е.Н.[1], Желябина О.В.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье представлены современные данные о влиянии лекарственных препаратов для лечения подагры на состав и функцию микробиоты кишечника. Обсуждаются потенциальные возможности применения для профилактики и комплексной терапии подагры пре- и пробиотиков, терапевтический эффект которых может быть связан с их воздействием на синтез и кишечную экскрецию мочевой кислоты, а также с противовоспалительными свойствами. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: *микробиота; подагра; гиперурикемия; пробиотики; пребиотики; фебуксостат; аллопуринол.*
Контакты: *Максим Сергеевич Елисеев;* ***elicmax@yandex.ru***
Для ссылки: *Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть 2: терапия подагры и кишечная микробиота. Современная ревматология. 2022;16(6): 7–11.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-7-11*

Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part 2: gout therapy and the gut microbiota

Eliseev M.S.[1], Kharlamova E.N.[1], Zhelyabina O.V.[1], Lila A.M.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The article presents current data on the effect of drugs for the treatment of gout on the composition and function of the intestinal microbiota. The potential possibilities of pre- and probiotics use for the prevention and complex therapy of gout are discussed, therapeutic effect may be associated with their impact on the uric acid synthesis and intestinal excretion, as well as with anti-inflammatory properties. The need for further research in this area is emphasized.

Keywords: *microbiota; gout; hyperuricemia; probiotics; prebiotics; febuxostat; allopurinol.*
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 2: gout therapy and the gut microbiota. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6): 7–11.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-7-11*

Основой лечения подагры является постоянная базисная уратснижающая терапия (УСТ), включающая применение ингибиторов ксантиноксидазы – КО (аллопуринола или фебуксостата), реже – урикозуриков (пробенецида, бензбромарона, лезинурада) и направленная на поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, что далеко не всегда возможно [1]. Уратснижающий эффект ингибиторов КО оценивается по их непосредственному влиянию на синтез МК, а урикозуриков – на ее почечную экскрецию. Внепочечный путь выведения МК у больных подагрой, получающих УСТ, не рассматривается. Тем не менее бактериальный уриколиз имеет место [2, 3], что делает актуальным поиск методов практического использования кишечной экскреции МК при лечении подагры, прежде всего путем коррекции микробиоты, а также изучение механизмов воздействия УСТ на ее состояние.

Кишечник человека является «домом» для огромного количества микробов, называемых кишечной микробиотой, которые влияют на многочисленные функции хозяина [4–6], поэтому изучение микробиома стало неотъемлемой частью современной медицины [7].

Выведение из организма уратов зависит от баланса между величиной их секреции через почечные канальцы (65–75%), экскреции и метаболизма в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ, 25–35%). [8]. Микробиота кишечника пациентов с подагрой, в отличие от микробиоты здоровых людей, ха-

рактеризуется снижением микробного разнообразия кишечника и измененным составом [9]. Микробиота кишечника непосредственно участвует в метаболизме пуринов и МК. Так, в процесс метаболизма пуринов вовлечена ксантиндегидрогеназа (КДГ), секретирующаяся группой бактерий *Escherichia coli* [10, 11]. Кишечная флора больных подагрой отличается от таковой здоровых людей дисбиозом, который обусловлен преобладанием *Bacteroides caccae* и *Bacteroides xylanisolvens* и связан с повышением уровня микробной КДГ и снижением содержания микробной аллантоиназы [2]. Напротив, различные бактерии, колонизирующие толстую кишку, используют МК в качестве метаболического субстрата. Лактобактерии и *Pseudomonas* способствуют диссоциации пуринов на аллантоин, аллантоиназу и мочевину [12]. Синтезируемая многими бактериями кишечника уриказа катализирует превращение МК в ее растворимые формы и является важным микробным ферментом, который можно использовать для профилактики и лечения подагры и гиперурикемии (ГУ) [13]. Предполагается, что среда с высоким содержанием МК может привести к увеличению количества бактерий с высокой экспрессией уриказы посредством регуляции по принципу обратной связи. Однако влияние УСТ на микробиоту кишечника только начинает изучаться и в настоящее время есть лишь единичные исследования, посвященные данной проблеме.

L. Suxian и соавт. [14] показали различия в исходном составе микробиоты кишечника у пациентов с подагрой до и после терапии фебуксостатом, в том числе по сравнению с контрольной группой. В этом исследовании проводили секвенирование рибосомальной РНК 16S в образцах кала здоровых людей (группа контроля, n=26), пациентов с подагрой, не получавших лечения (n=38), и пациентов с подагрой, которым назначали фебуксостат в течение 3 мес (n=38). Для метагеномного секвенирования и анализа данных ДНК были взяты образцы фекалий 10 из 26 здоровых лиц (контроль), 18 из 38 нелеченых больных подагрой и 18 из 38 больных подагрой, получавших фебуксостат. Группа «без лечения» состояла из пациентов, у которых впервые была диагностирована подагра и которые ранее не использовали УСТ, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, средства традиционной китайской медицины (ТКМ) или любые другие лекарства, назначаемые при подагре. После первоначальной оценки и сбора образцов фекалий этим пациентам назначали фебуксостат. Кишечная флора в этой группе имела значительные отличия от флоры в группе контроля, которые проявлялись в снижении биоразнообразия микробиоты, но эти отличия были частично скорректированы после курса терапии фебуксостатом. Кроме того, не выявлено существенной разницы между группой контроля и группой, получавшей терапию, что указывает на возможную связь между лечением, снижающим уровень МК, и восстановлением нарушенной микробиоты. Между тремя группами наблюдались значительные различия в структуре бактериального сообщества на уровне типов бактерий. Содержание *Actinobacteria* в группах, не получавших и получавших терапию фебуксостатом, было значительно ниже, чем в контроле. *Firmicutes* и *Bacteroidetes* были преобладающими типами во всех трех группах, однако содержание *Firmicutes* в группе «без лечения» было выше, чем в контроле и у больных, получавших фебуксостат. Содержание *Millisia* оказалось более высоким в контроле, *Faecalibacterium* – в группе «без лечения» и *Clostridium* – в группе фебуксостата. Содержание *Fusobacteria* при подагре на фоне лечения было значительно выше, чем без лечения. Следует отметить, что метаболизм пуринов в группе «без лечения» был значительно менее активным, чем в группе контроля. Интересно, что не было существенной разницы в метаболизме пуринов между здоровыми лицами контрольной группы и пациентами, которым проводилась терапия (p=0,09). В контроле выявлен более высокий потенциал деградации МК, чем у пациентов с подагрой, и основной вклад вносили *Enterobacteriaceae spp*. Содержание микробной КДГ, которая может превращать пурин в МК, было значительно выше у пациентов с подагрой, в то время как уровень аллантоиназы был снижен, что вкупе могло способствовать сохранению ГУ и прогрессированию подагры. Таким образом, увеличение количества функциональных генов кишечных микробов, связанных с метаболизмом МК, в группе, получавшей лечение, может быть одной из причин снижения уровня МК, помимо прямого действия фебуксостата. Следовательно, подагру можно предотвратить или контролировать, в том числе путем восстановления дисбиоза кишечника с помощью соответствующих вмешательств.

Y. Chu и соавт. [15] также показали, что 24-недельный прием уратснижающих и противовоспалительных препаратов может частично восстанавливать кишечную микробиоту. После сбора образцов кала во время исходного визита, пациентов с подагрой лечили противоподагрическими (бензбромарон, аллопуринол, фебуксостат) и противовоспалительными (колхицин, целекоксиб, эторикоксиб, бетаметазон, вольтарен) препаратами, а образцы кала собирали через 2 нед (n=70), 4 нед (n=40) и 24 нед (n=9) после начала терапии. Все участники заполняли опросник, характеризовавший частоту употребления различных продуктов. При этом не было выявлено существенных различий в пищевых привычках, включая употребление алкоголя, пробиотиков, пребиотиков и полную приверженность растительной диете. Число микробных генов и индекс Шеннона на протяжении периода лечения существенно не изменялись. Однако образцы, полученные после 24 нед лечения, отличались от остальных и по составу приближались к образцам здоровых лиц группы контроля. Учитывая, что несопоставимый размер выборки в разных периодах мог повлиять на результаты, для завершающего этапа работы были отобраны 5 пациентов с подагрой, у которых образцы кала были изучены во всех четырех точках исследования. У этих пациентов через 24 нед после начала терапии уменьшилось содержание 22 видов бактерий, в том числе 9 видов, уровень которых исходно был повышен, и возросло содержание 8 видов, в том числе 2 с изначально сниженным уровнем, по сравнению со здоровыми лицами.

Y. Yu и соавт. [16] оценивали влияние аллопуринола и бензбромарона на микробиоту пациентов с подагрой. Для изучения изменений микробиома кишечника у самцов крыс с ГУ использовалось секвенирование Illumina MiSeq. Как аллопуринол, так и бензбромарон вызывали увеличение содержания родов *Bifidobacterium* и *Collinsella* и снижение уровня родов *Adlercreutzia* и *Anaerostipes*. Кроме того, были выявлены уникальные изменения микробиоты: количество таких микроорганизмов, как *Bilophila*, *Morganella* и *Desulfovibrio,* снижалось после лечения аллопуринолом, а прием бензбромарона сопровождался подавлением активности *Butyricimonas* и *Ru-*

minococcus и повышением уровня *Proteus*. Было показано, что в микробиоте кишечника самцов крыс с ГУ аллопуринол устранял нарушение метаболизма нуклеотидов, а бензбромарон восстанавливал нарушенный метаболизм липидов. Эти результаты позволили сделать вывод, что изменения микробиоты кишечника при лечении ГУ аллопуринолом и бензбромароном потенциально можно рассматривать в качестве одного из показателей эффективности медикаментозной терапии.

Считается, что, помимо собственно УСТ, одним из путей решения проблемы ГУ и подагры является использование пре-, про- и синбиотиков, учитывая их положительное влияние на цитокиновый профиль, иммунную систему и уровень уремии [17].

V.E. Kondratiuk и соавт. [18] оценили у больных подагрой влияние 3-месячной УСТ с добавлением синбиотиков на фекальную микробиоту и цитокиновый профиль. Было обследовано 130 мужчин (средний возраст – 55,5±9,4 года). Основная группа (n=68) принимала аллопуринол в дозе 300 мг/сут и дополнительно синбиотик, содержащий лиофилизированные бактерии: *Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp*. (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*), инулин – 150,0 мг в одной твердой капсуле. Группа сравнения (n=62) получала монотерапию аллопуринолом 300 мг/сут. Оценку эффективности терапии проводили по изменению уровней МК, цитокинов, СРБ в сыворотке крови и состоянию микробиоты кала. У пациентов основной группы наблюдалась стабилизация показателей микробиоты кишечника, что позволяло вдвое чаще, чем в группе сравнения (соответственно в 40,3 и 21% случаев; p<0,0001), достигать целевого уровня МК (<360 мкмоль/л). Добавление синбиотика к аллопуринолу, кроме большего снижения уровня МК в крови, ассоциировалось с уменьшением по сравнению с группой контроля сывороточных уровней СРБ и провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 и фактора некроза опухоли α (p<0,001 для всех перечисленных параметров).

Пробиотики, штаммы живых микроорганизмов, в основном молочнокислых и бифидобактерий, показали хорошую противовоспалительную эффективность и гипоурикемические свойства и в более ранних экспериментальных исследованиях на мышиных моделях подагры и ГУ [13, 19, 20]. Предполагается, что пробиотики связываются с соединениями, необходимыми для синтеза МК или, особенно содержащие лактобациллы, приводят к деградации промежуточных форм пуринов (инозитол и гуанозин) [17, 21, 22]. Например, в ходе экспериментального исследования на крысах с использованием генно-инженерных технологий был разработан пробиотик, содержащий ген уреазы с включением DH5-клеток *Escherichia coli* (клетки кишечной палочки, созданные для достижения максимальной эффективности трансформации), приводящий к снижению уровня урикемии [23].

Пребиотики, неперевариваемые пищевые волокна, избирательно стимулируют рост и активность определенных групп бактерий путем синтеза полезных метаболитов [24]. Известно, что пребиотические компоненты улучшают работу иммунной системы, влияя на цитокиновый профиль [25], а некоторые из них, например инулин, обладают уникальным свойством ингибировать активность КО, тем самым снижая уровень МК. Кроме того, инулин уменьшает уровень общего холестерина и нормализует показатели углеводного обмена [26], корригируя метаболические нарушения, непосредственно связанные с ГУ и подагрой [27].

В целом полезные свойства пребиотиков обусловлены оптимизацией барьерной функции кишечника и улучшением работы иммунной системы, уменьшением содержания видов *Clostridium*, являющихся патогенными субпопуляциями, усилением роста симбиотической флоры (лакто- и бифидобактерий) и продукции короткоцепочечных жирных кислот (ЖК) [28], что может быть еще одним механизмом уратснижающего и противовоспалительного эффекта.

Помимо общих закономерностей, определяющих особенности кишечной микробиоты при подагре, решающее значение, возможно, имеют различия отдельных родов. В частности, истощение у пациентов с подагрой лакто- и бифидобактерий [12], выполняющих множество физиологических функций (участие в биологическом барьере, повышение иммунитета, улучшение функции ЖКТ, замедление биологического старения) и оказывающих противовоспалительное и антиоксидантное действие как у здоровых людей, так и у пациентов с метаболическим синдромом [29], – реальная мишень для коррекции. Обогащенные пробиотиками диеты могут поддерживать баланс микробиоты кишечника и увеличивать количество бифидобактерий и лактобактерий, что приводит к снижению активности КДГ в крови и, как следствие, уровня уратов. По данным A.T. Vieira и соавт. [20], пероральное введение пробиотического штамма *Bifidobacterium longum 5* (1A, BL) уменьшало интенсивность воспалительной реакции в экспериментальной модели подагры у мышей, что проявлялось снижением гиперноцицепции, накопления нейтрофилов в полости сустава, активности миелопероксидазы в периартикулярной ткани, интраартикулярным ингибированием продукции ИЛ1β.

Отдельные данные свидетельствуют о том, что пробиотические добавки могут успешно предотвращать и накопление в организме МК [13, 30]. У мышей с ГУ гидролизаты морского огурца снижали уровень МК в крови путем устранения дисфункции кишечной микробиоты за счет увеличения количества полезных бактерий (*Lactobacillus*) и продуцентов короткоцепочечных ЖК (*Clostridiales*) и уменьшения содержания условно-патогенных *Porphyromonadaceae* и *Bacteroides* [31].

Использование про- и пребиотиков началось в далеком прошлом, и сегодня одним из потенциальных источников создания новых лекарственных препаратов является ТКМ. Z.Q. Liu и соавт. [32] показали, что травы, применяемые в ТКМ, действуют как пребиотики, увеличивая содержание в кишечной флоре *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* и *Prevotella*, снижая уровень *Proteus* и соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*. Модификация кишечной флоры приводила к дальнейшим изменениям в составе ее метаболитов, включая короткоцепочечные ЖК и липополисахариды, которые подавляют воспалительный сигнальный путь TLR4/NF-κB, активируют гены *GLUT9* и *URAT1*, снижают экспрессию и ингибируют активность КО. В мышиной модели подагрического артрита отвар симяо, классический рецепт ТКМ, значительно уменьшал численность связанного с хроническим воспалением рода *Prevotella* [14].

Таким образом, представленные данные позволяют рассматривать УСТ при подагре и ГУ с новых позиций, когда одной из возможных точек приложения такой терапии может стать кишечная микробиота. И если о рациональном при-

менении про- и пребиотиков пока можно говорить как о ближайшей перспективе, то назначение препаратов, обладающих мощным уратснижающим действием и одновременно благоприятным влиянием на состояние микробиоты, является отражением реальной практики. Важно, что среди весьма узкого перечня доступных уратснижающих препаратов есть лекарственные средства отечественного производства, не уступающие зарубежным аналогам. К таким препаратам относится Подагрель (фебуксостат), показавший в рамках перекрестного исследования на здоровых добровольцах полную биоэквивалентность оригинальному фебуксостату при сопоставимой минимальной частоте нежелательных явлений [33].

В отличие от других препаратов фебуксостата, зарегистрированных в Российской Федерации, Подагрель выпускается в капсульной форме. Именно капсульная форма по сравнению таблетированной имеет ряд существенных преимуществ, к которым относятся: содержание меньшего количества вспомогательных веществ, более быстрое нарастание концентрации препарата в крови, меньший размер и легкость при проглатывании, отсутствие неприятного вкуса и более привлекательный цвет и, как результат, более четкое соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, капсульная форма характеризуется простотой производственного процесса, что сводит к минимуму возможные ошибки при выпуске препарата, меньшей подверженностью воздействию внешних неблагоприятных факторов при производстве и хранении и, соответственно, меньшими финансовыми затратами, что делает современную терапию подагры доступной для большего числа пациентов [34].

Режим дозирования капсульной (Подагрель) и таблетированной форм фебуксостата не различается: начальная доза – 1 капсула 80 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи; если же сывороточный уровень МК по-прежнему превышает 357 мкмоль/л, через 2 нед доза препарата может быть увеличена до 1 капсулы 120 мг 1 раз в сутки. Такая схема полностью соответствует действующим национальным рекомендациям по лечению подагры и подтвердила свою эффективность при использовании в реальной клинической практике [35].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103.
[Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
2. Karkman A, Lehtimäki J, Ruokolainen L. The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jul;1399(1):78-92. doi: 10.1111/nyas.13326. Epub 2017 Mar 20.
3. O Sheridan P, Martin JC, Lawley TD, et al. Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic Firmicutes. *Microb Genom*. 2016 Feb 9;2(2):e000043. doi: 10.1099/mgen.0.000043. eCollection 2016 Feb.
4. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813. Epub 2012 Jun 6.
5. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):58-65. doi: 10.3945/ajcn.110.010132. Epub 2011 May 4.
6. Gordon JI, Dewey KG, Mills DA, Medzhitov RM. The human gut microbiota and undernutrition. *Sci Transl Med*. 2012 Jun 6;4(137):137ps12. doi: 10.1126/scitranslmed.3004347.
7. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, et al. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2017 Dec;92(12):1855-64. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.004.
8. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109. Epub 2015 Aug 14.
9. Lin S, Zhang T, Zhu L, et al. Characteristic dysbiosis in gout and the impact of a uric acid-lowering treatment, febuxostat on the gut microbiota. *J Genet Genomics*. 2021 Sep 20;48(9):781-91. doi: 10.1016/j.jgg.2021.06.009. Epub 2021 Jul 9.
10. Crane JK, Naeher TM, Broome JE, Boedeker EC. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxigenic Escherichia coli. *Infect Immun*. 2013 Apr;81(4):1129-39. doi: 10.1128/IAI.01124-12. Epub 2013 Jan 22.
11. Sathisha KR, Khanum SA, Chandra JN, et al. Synthesis and xanthine oxidase inhibitory activity of 7-methyl-2-(phenoxymethyl)-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one derivatives. *Bioorg Med* Chem. 2011 Jan 1;19(1):211-20. doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.034. Epub 2010 Nov 18.
12. 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.
13. Chen RJ, Chen MH, Chen YL, et al. Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study. *J Food Drug Anal*. 2017 Jul;25(3):597-606. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.003. Epub 2016 Aug 3.
14. Suxian L, Zhang T, Zhu L, et al. Characteristic dysbiosis in gout and the impact of a uric acid-lowering treatment, febuxostat on the gut microbiota. *J Genet Genomics*. 2021 Sep 20;48(9):781-91. doi: 10.1016/j.jgg.2021.06.009. Epub 2021 Jul 9.
15. 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.
16. Yu Y, Liu Q, Li H, et al. Alterations of the Gut Microbiome Associated With the Treatment of Hyperuricaemia in Male Rats. *Front Microbiol*. 2018 Sep 19;9:2233. doi: 10.3389/fmicb.2018.02233. eCollection 2018.
17. Yamanaka H, Taniguchi A, Tsuboi H, et al. Hypouricaemic effects of yoghurt containing Lactobacillus gasseri PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan;29(1):146-50. doi: 10.1080/14397595.2018.1442183. Epub 2018 Mar 9.
18. Kondratiuk VE, Tarasenko OM, Karmazina OM, Taranchuk VV. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis. *J Med Life*. 2020 Oct-Dec;13(4):490-8. doi: 10.25122/jml-2020-0065.
19. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):163-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366.
20. Vieira AT, Galvro I, Amaral FA, et al. Oral treatment with Bifidobacterium longum 51A reduced inflammation in a murine experimental model of gout. *Benef Microbes*. 2015;6(6):799-806. doi: 10.3920/BM2015.0015. Epub 2015 Aug 31.
21. Li M, Yang D, Mei L, et al. Screening and characterization of purine nucleoside degrading lactic acid bacteria isolated from Chinese sauerkraut and evaluation of the serum uric acid lowering effect in hyperuricemic rats.

PLoS One. 2014 Sep 3;9(9):e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577. eCollection 2014.
22. Yang D, Yu X, Wu Y, et al. Enhancing flora balance in the gastrointestinal tract of mice by lactic acid bacteria from Chinese sourdough and enzyme activities indicative of metabolism of protein, fat, and carbohydrate by the flora. *J Dairy Sci*. 2016 Oct;99(10):7809-20. doi: 10.3168/jds.2016-11467. Epub 2016 Jul 21.
23. Chang WC. Dietary intake and the risk of hyperuricemia, gout and chronic kidney disease in elderly Taiwanese men. *Aging Male*. 2011 Sep;14(3):195-202. doi: 10.3109/13685538.2010.512372. Epub 2010 Sep 20.
24. Pereira FC, Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol*. 2017 Apr;19(4):1366-78. doi: 10.1111/1462-2920.13659. Epub 2017 Feb 3.
25. Watzl B, Girrbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr*. 2005 Apr;93 Suppl 1:S49-55. doi: 10.1079/bjn20041357.
26. Lin Z, Zhang B, Liu X, et al. Effects of chicory inulin on serum metabolites of uric acid, lipids, glucose, and abdominal fat deposition in quails induced by purine-rich diets. *J Med Food*. 2014 Nov;17(11):1214-21. doi: 10.1089/jmf.2013.2991. Epub 2014 Oct 14.
27. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. Терапевтический архив. 2019;91(5):120-28. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate-reducing therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-28. (In Russ.)].
28. Venuto C, Butler M, Ashley ED, Brown J. Alternative therapies for Clostridium difficile infections. *Pharmacotherapy*. 2010 Dec;30(12):1266-78. doi: 10.1592/phco.30.12.1266.
29. Bernini LJ, Simao ANC, de Souza CHB, et al. Effect of bifidobacterium lactis HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2018 Sep;120(6):645-52. doi: 10.1017/S0007114518001861. Epub 2018 Jul 30.
30. Garcia-Arroyo FE, Gonzaga G, Munoz-Jimenez I, et al. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage. *PLoS One*. 2018 Aug 24;13(8):e0202901. doi: 10.1371/journal.pone.0202901. eCollection 2018.
31. Wan H, Han J, Tang S, et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice. *Food Funct*. 2020 Jan 29;11(1):1074-86. doi: 10.1039/c9fo02425e.
32. Liu ZQ, Sun X, Liu ZB, et al. Phytochemicals in traditional Chinese medicine can treat gout by regulating intestinal flora through inactivating NLRP3 and inhibiting XOD activity. *J Pharm Pharmacol*. 2022 Jul 15;74(7):919-29. doi: 10.1093/jpp/rgac024.
33. Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. Современная ревматология. 2022;16(3):85-90. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):85-90. (In Russ.)]]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90
34. Cole G. Evaluating development and production costs: tablets versus capsules. *Pharmaceutical technology Europe*. 1998;5:17-26.
35. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.

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)", topic number: 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
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки

Асеева Е.А.[1], Лила А.М.[1,2], Соловьев С.К.[3], Глухова С.И.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [3]Россия, 123056, Москва, Грузинский пер., 3А

Волчаночный нефрит (ВН) является основной причиной смертности при системной красной волчанке (СКВ), поэтому его раннее выявление и лечение имеют первостепенное значение. Особенности дебюта, клинических признаков, определенные морфологические классы, а также более агрессивная терапия позволяют выделить СКВ с ВН в отдельный фенотип заболевания.

***Цель** исследования – охарактеризовать клинические, иммунологические и морфологические особенности фенотипа СКВ с преимущественным поражением почек на основе сравнительного анализа пациентов с ВН и без ВН.*

***Пациенты и методы.** В исследование включено 400 пациентов с СКВ, соответствовавших критериям SLICC 2012 г., госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2013 по 2021 г. Диагноз ВН был установлен у 192 (48%) больных, из них у 82 (43%) он подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек (группа СВК с ВН). У 208 (52%) пациентов поражения почек не наблюдалось, и они составили группу СКВ без ВН.*

Всем пациентам выполнены стандартное обследование с оценкой активности заболевания по индексу SLEDAI-2K, необратимых изменений органов по индексу повреждения SLICC, иммунологических нарушений, показателей клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи по унифицированным методикам, скорости клубочковой фильтрации, а также патоморфологическое исследование биоптатов почек для подтверждения ВН при наличии соответствующей клинической картины. У пациентов обеих групп проведено сравнительное изучение основных клинических, лабораторных, иммунологических проявлений СКВ, характера дебюта заболевания, его первых клинических признаков, возможных триггерных факторов, используемых препаратов.

***Результаты и обсуждение.** В группе ВН инсоляция чаще была триггером развития СКВ, чем в группе без ВН (соответственно в 26 и 13% случаев; p=0,007). В свою очередь, СКВ без поражения почек чаще по сравнению с СКВ с ВН дебютировала на фоне беременности или после родов.*

Первыми признаками болезни практически у 40% пациентов с ВН были протеинурия и/или изменения мочевого осадка, отеки, повышение артериального давления, развитию ВН в ряде случаев предшествовал полиартрит или сочетанное поражение кожи и суставов, но не позднее чем через 6 мес присоединялись признаки поражения почек. В группе СКВ без ВН в дебюте чаще наблюдались полиартрит (у 33%), сочетанное поражение кожи и суставов (у 26%) и синдром Рейно (у 16%; p≤0,0001). У пациентов с ВН чаще отмечались эритематозное поражение кожи лица («бабочка», у 42%), серозит (экссудативный плеврит – у 44%, перикардит – у 46%, асцит и гидроторакс – у 5%; p<0,0001), а также гематологические нарушения в виде анемии (у 63%), лейкопении (у 49%) и тромбоцитопении (у 42%). При развитии ВН значимо чаще имели место острое течение и высокая активность заболевания. При исследовании иммунологических показателей в группе без ВН значимо чаще выявлялись волчаночный антикоагулянт (у 6%), антитела к SS-A/Ro и SS-B/La (у 18 и 9% пациентов соответственно), в то время как в группе ВН – гипокомплементемия (у 81%; p<0,0001). Существенно различалась также проводимая терапия: пациенты с ВН получали более высокие дозы глюкокортикоидов (p<0,0001), микофенолата мофетила и циклофосфана.

***Заключение.** СКВ с ВН можно считать отдельным фенотипом заболевания, обладающим совокупностью характеристик (клинические и лабораторные параметры, ответ на терапию, прогноз), которые позволяют отличать его от других вариантов СКВ.*

***Ключевые слова:** системная красная волчанка; волчаночный нефрит; фенотипы СКВ.*

Контакты:** Елена Александровна Асеева; **eaasseeva@mail.ru

***Для ссылки:** Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК и др. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки. Современная ревматология. 2022;16(6):12–19. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19*

Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus

Aseeva E.A.[1], Lila A.M.[1,2], Soloviev S.K.[3], Glukhova S.I.[1]

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

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [3]3A, Gruzinskiy Pereulok, Moscow 123056, Russia

Lupus nephritis (LN) is the leading cause of death in systemic lupus erythematosus (SLE), so its early detection and treatment is of utmost importance. Features of the onset, clinical signs, certain morphological classes, as well as more aggressive therapy make it possible to assign SLE with LN to a distinct disease phenotype.

Objective: *to characterize the clinical, immunological and morphological features of the SLE phenotype with a predominant kidney involvement based on a comparative analysis of patients with LN and without LN.*

Patients and methods. *The study included 400 patients with SLE who met the 2012 SLICC criteria and were hospitalized to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2013 to 2021. The diagnosis of LN was established in 192 (48%) patients, of which in 82 (43%) it was confirmed by pathological study of kidney biopsy specimens (the SLE group with LN). In 208 (52%) patients, no kidney damage was observed, and they constituted the SLE group without LN.*

All patients underwent a standard examination with an assessment of disease activity according to the SLEDAI-2K index, irreversible changes in organs according to the SLICC damage index, immunological disorders, clinical and biochemical blood tests, urinalysis according to unified methods, glomerular filtration rate, as well as pathological examination of kidney biopsy specimens for confirmation of LN in the presence of an appropriate clinical picture. In patients of both groups, a comparative study of the main clinical, laboratory, immunological manifestations of SLE, the features of the disease onset, its first clinical signs, possible trigger factors, and the drugs used was carried out.

Results and discussion. *In the LN group, insolation was more likely to trigger the development of SLE than in the group without LN (respectively, in 26% and 13% of cases; p=0.007). In turn, SLE without kidney damage more often than SLE with LN debuted during pregnancy or after childbirth.*

The first signs of the disease in almost 40% of patients with LN were proteinuria and/or changes in urinary sediment, edema, increased blood pressure, the development of LN in some cases was preceded by polyarthritis or combined lesions of the skin and joints, but no later than 6 months, signs of kidney damage appeared. In the SLE group without LN, polyarthritis (in 33%), combined lesions of the skin and joints (in 26%), and Raynaud's syndrome (in 16%; p≤0.0001) were more often observed at the onset. In patients with LN, erythematous lesions of the facial skin ("butterfly", in 42%), serositis (exudative pleuritis – in 44%, pericarditis – in 46%, ascites and hydrothorax – in 5%; p<0.0001), as well as hematological disorders such as anemia (in 63%), leukopenia (in 49%) and thrombocytopenia (in 42%) were present more frequently. With the development of LN, an acute course and high activity of the disease occurred significantly more often. In the study of immunological parameters in the group without LN, lupus anticoagulant (in 6%) and antibodies to SS-A/Ro and SS-B/La (in 18 and 9% of patients, respectively) were detected significantly more often, while in the LN group – hypocomplementemia (in 81%; p<0.0001). Therapy also differed significantly: patients with LN received higher doses of glucocorticoids (p<0.0001), mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide.

Conclusion. *SLE with LN can be considered a distinct disease phenotype with a set of characteristics (clinical and laboratory parameters, response to therapy, prognosis) that distinguish it from other SLE variants.*

Keywords: *systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; phenotypes of SLE.*

Contact: *Elena Alexandrovna Aseeva;* ***eaasseeva@mail.ru***

For reference: *Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):12–19.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-12-19*

Различные клинические проявления поражения почек обнаруживаются примерно у 50% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), причем наиболее высока частота развития волчаночного нефрита (ВН) у представителей определенных этнических групп – афроамериканцев (70%) и азиатов (82%) [1, 2]. ВН – основная причина смертности при СКВ, поэтому его раннее выявление и лечение имеют первостепенное значение. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия ВН являются факторами риска развития терминальной стадии почечной недостаточности и смерти [3, 4]. Вместе с тем развитие ВН сопряжено со значительно более высокими прямыми и косвенными финансовыми затратами, чем СКВ без поражения почек [5]. ВН наблюдается при остром течении СКВ, чаще у пациентов с дебютом заболевания в детском и/или подростковом возрасте. Диагностика ВН, особенно на ранней стадии, в ряде случаев может быть существенно затруднена. Так, хотя протеинурия и изменение мочевого осадка, как правило, являются основными и нередко единственными признаками развития ВН при СКВ, при биопсии почки наличие активного ВН III–V класса выявляется примерно у 25% пациентов с СКВ, у которых подобные изменения отсутствовали [6, 7]. Важное значение в диагностике ВН, особенно при определении его активности и риска прогрессирования, имеют специфические иммунологические тесты. Снижение уровня С3/С4-фракций комплемента, повышение содержания антител к нативной двуспиральной ДНК (антидсДНК) и к С1q могут дополнительно свидетельствовать о текущей активности и более неблагоприятном гистологическом классе ВН [7–10]. Исследование почечного биоптата при подозрении на ВН является важным, но спорным методом диагностики [11]. Тем не менее биопсия почки необходима для выяснения характера поражения почек, его класса, активности, наличия морфологических признаков нефросклероза и предикторов прогрессирования, а также для выявления тромботической микроангиопатии и вол-

Таблица 1. Морфологические типы поражения почек у пациентов с СКВ (n=82) согласно классификации ISN/RPS, n (%)
Table 1. Morphological types of kidney damage in patients with SLE (n=82) according to the ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society) classification, n (%)

Класс ВН	Морфологическая форма ВН	Количество пациентов
I	Минимальный мезангиальный	5 (6)
II	Мезангиальный пролиферативный	8 (10)
III	Очаговый (фокальный) пролиферативный	15 (19)
IV	Диффузный пролиферативный	35 (43)
V	Мембранозный	6 (7)
VI	Склерозирующий	6 (7)
Сочетание IV и V классов		4 (5)
Сочетание III и V классов		3 (3)

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с ВН и без ВН
Table 2. General characteristics of patients with LN and without LN

Показатель	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Женщины, n (%) Мужчины, n (%)	173 (90) 19 (10)	190 (91) 18 (9)	>0,05
Возраст, годы, M±σ	32,35±9,05	37,61±13,26	>0,05
Длительность болезни, годы, M±σ	7,38±6,23	7,88±7,06	>0,05
Индекс SLEDAI-2K, M±σ	11,54±9,25	7,95±6,21	0,01
ИП SLICC ≥1, n (%)	114 (59)	109 (52)	>0,05

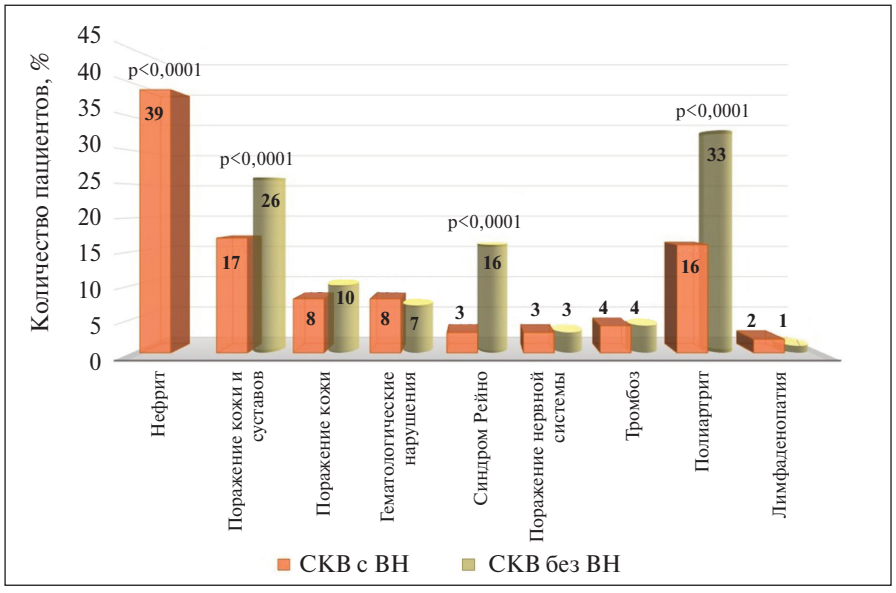


Рис. 1. *Клинические проявления в дебюте СКВ*
Fig. 1. *Clinical manifestations at the SLE onset*

чаночной подоцитопатии, которые встречаются у 24 и 1,3% пациентов с СКВ соответственно [12, 13].

В настоящее время в реальной клинической практике и научных исследованиях используется классификация ВН, разработанная в 2004 г. Международным обществом нефрологов и Обществом почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, ISN/RPS) [14]. Данная классификация помогает выбрать стратегию терапии. При ВН I–II класса, как правило, специфическое лечение не проводится, а при ВН III–IV класса требуется мощная двухфазная комбинированная терапия глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами, в некоторых случаях показаны генно-инженерные биологические препараты [15, 16]. Таким образом, особенности клинической картины, течения, прогноза, иммунологических и морфологических нарушений, а также диагностики и терапии позволяют рассматривать СКВ, сопровождающуюся развитием ВН, как *особый фенотип заболевания*.

Цель исследования – характеристика клинических, иммунологических и морфологических признаков фенотипа СКВ с преимущественным поражением почек на основе сравнительного анализа больных СКВ с ВН и без ВН, проходивших обследование в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Пациенты и методы. В исследование вошли пациенты с СКВ, соответствовавшие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [17], госпитализированные в клинику НИИР им. В.А. Насоновой с 2013 по 2021 г. Обязательными условиями включения были подписанное информированное согласие и возраст старше 18 лет.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее оценку активности заболевания по индексу SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) [18], иммунологических показателей: антинуклеарного фактора, анти-дсДНК, антител к SS-A/Ro, SS-B/La, Sm-антигенам, IgM ревматоидного фактора (РФ), C3- и C4-компонентов комплемента, определение волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипинам (аКЛ) и β_2-гликопротеину 1 ($а\beta_2ГП_1$), диагностику гемолитической анемии с использованием прямой и непрямой проб Кумбса, клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи по унифицированным методам. Оценка скорости клубочковой фильтрации проводилась с помощью пробы Реберга–Тареева, основанной на сборе мочи в течение 24 ч. Содержание белка в суточном анализе мочи оценивали по следующим градациям: норма или начальное повышение –

<0,15 г/сут, умеренное повышение – 0,15–0,5 г/сут, выраженное повышение – 0, 5–3,5 г/сут, нефротическое повышение – >3,5 г/сут [19].

Морфологическое исследование биоптатов почек до января 2016 г. проводилось в лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний НИИР им. В.А.Насоновой (руководитель – д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок), с 2019 г. – в секторе морфологической диагностики почечной патологии городской клинической больницы №52 (руководитель – д.м.н. Е.С. Столяревич) и включало световую микроскопию и иммунофлюоресцентное исследование. Для верификации характера поражения применялась морфологическая классификация ВН ISN/RPS [14]. Необратимые повреждения органов (НПО) оценивались с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC [20]. Для характеристики начала заболевания использовалась классификация В.А. Насоновой 1972 г., в соответствии с которой выделяют острое, подострое и хроническое начало СКВ [21]. В соответствии с классификацией S. Barr и M. Petri [22] дальнейшее течение СКВ определяли как рецидивирующе-ремиттирующее, хронически-активное или медикаментозную ремиссию.

Диагноз ВН устанавливали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology) 2004 г. [23] при наличии у пациента суточной протеинурии >0,5 г/л и/или эритроцитурии, лейкоцитурии и цилиндрурии >5 в поле зрения в общем анализе мочи. У 82 пациентов клинический диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек.

Таблица 3. Частота клинических проявлений СКВ, n (%)
Table 3. Frequency of clinical manifestations of SLE, n (%)

Клинические признаки СКВ	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Фотосенсибилизация	25 (13)	46 (22)	0,01
Эритема лица («бабочка»)	80 (42)	56 (27)	0,02
Множественные эритематозные высыпания	33 (17)	52 (25)	>0,05
Подострая кожная волчанка	0 (0)	12 (6)	0,0001
Токсический эпидермальный некролиз	1 (0,5)	1 (0,5)	>0,05
Капиллярит	49 (26)	58 (28)	>0,05
Дискоидные высыпания	4 (2)	15 (7)	0,02
Поражение слизистых оболочек	65 (34)	67 (32)	>0,05
Алопеция	17 (9)	33 (16)	0,03
Синдром Рейно	20 (11)	46 (29)	0,003
Васкулит	33 (17)	40 (19)	>0,05
Полиартрит	163 (85)	189 (91)	>0,05
Миозит	8 (4)	15 (7)	>0,05
Плеврит	84 (44)	42 (20)	0,0001
Перикардит	87 (46)	46 (22)	0,0001
Пневмонит	13 (7)	10 (5)	>0,05
Эндокардит Либмана–Сакса	17 (9)	8 (4)	0,04
Миокардит	15 (8)	8 (4)	>0,05
Гепатит	4 (2)	2 (1)	>0,05
Гидроторакс	10 (5)	0 (0)	0,0001
Асцит	10 (5)	0 (0)	0,0001
Поражение нервной системы	53 (28)	56 (27)	>0,05

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и по критерию Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, – медиану и интерквартильный интервал (Me, [25-й; 75-й перцентили]). В таких случаях применяли непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона). При сравнении количественных показателей использовали критерий Пирсона χ^2 и U-критерий Манна–Уитни, а также критерий Краскела–Уоллиса. Определяли отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали значимыми при величине обеих границ ДИ >1 или <1. Если ДИ включал 1, делали вывод об отсутствии статистической значимости.

Дизайн исследования и используемые методы обследования одобрены локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06.2012), в 2017 г. (протокол №3 от 02.02.2017) и в 2020 г. (протокол № 20 от 17.12.2020)

Результаты. В исследование включено 400 пациентов с СКВ, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия поражения почек. В группу СКВ с ВН вошли 192 (48%) пациента, в группу СКВ без ВН – 208 (52%). В табл. 1 представлены морфологические типы ВН у 82 пациентов с СКВ, у которых для подтверждения диагноза проведена биопсия почек.

Преимущественно выявлялись IV и III классы ВН (в 43 и 19% случаев соответственно). Комбинация пролиферативных и мембранозных изменений в почечной ткани наблюдалась у 5% пациентов с преобладанием диффузно-пролиферативных явлений над мембранозными (сочетание IV и V классов) и у 3% с преобладанием очаговых пролиферативных изменений над мембранозными (сочетание III и V классов).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и длительности болезни. В обеих группах преобладали женщины молодого возраста со средней длительностью болезни 7,38±6,23 и 7,88±7,06 года соответственно (табл. 2).

Таблица 4. Частота лабораторных нарушений в группах СКВ с ВН и без ВН, n (%)
Table 4. Frequency of laboratory disorders in SLE groups with LN and without LN, n (%)

Лабораторные признаки СКВ	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Анемия	120 (63)	75 (36)	0,009
Лейкопения	94 (49)	81 (39)	0,04
Тромбоцитопения	81 (42)	33 (16)	0,0001
ВА	2 (1)	12 (6)	0,02
Ложноположительная реакция Вассермана	8 (5)	12 (7)	>0,05
Антитела к SS-A/Ro	17 (9)	37 (18)	0,02
Антитела к SS-B/La	7 (4)	19 (9)	0,04
РФ	6 (4)	13 (8)	>0,05
аКЛ	38 (20)	35 (17)	>0,05
$а\beta_2ГП_I$	31 (16)	31 (15)	>0,05
Положительный тест Кумбса	25 (13)	21 (10)	>0,05
Анти-дсДНК	148 (77)	158 (76)	>0,05
Гипокомплементемия	155 (81)	97 (47)	0,0001

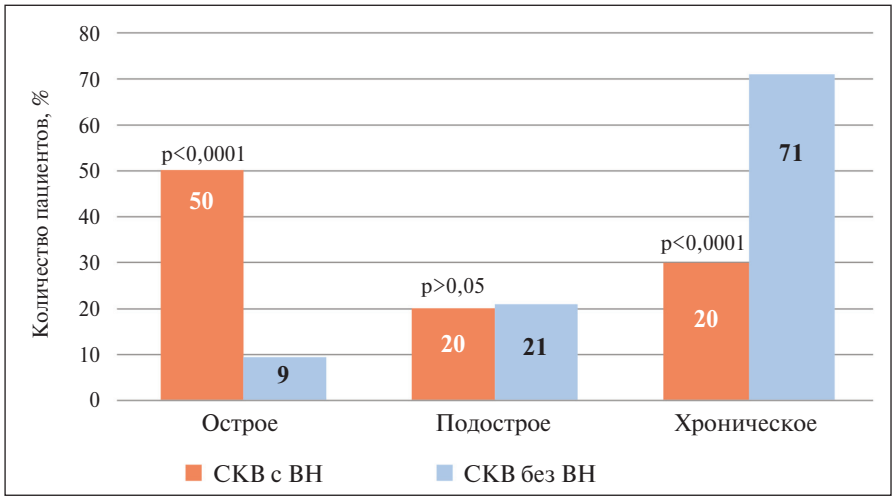


Рис. 2. *Характер течения СКВ в дебюте заболевания (по В.А. Насоновой [21]) у пациентов с ВН и без ВН*
Fig. 2. *Clinical course of SLE at the onset of the disease (according to V.A. Nasonova [21]) in patients with LN and without LN*

У пациентов с ВН наблюдалась значимо более высокая активность СКВ, чем у больных с отсутствием ВН, значения индекса SLEDAI-2K составляли в среднем 11,54±9,25 и 7,95±6,21 соответственно (p=0,01). НПО в обеих группах выявлялись у сопоставимого количества пациентов – 114 (59%) и 109 (52%) соответственно.

У 158 из 192 больных группы СКВ с ВН и у 160 из 208 пациентов группы СКВ без ВН были проанализированы события, которые, по мнению пациента, предшествовали появлению первых признаков СКВ. В 82 случаях не удалось проследить четкой временной связи между какими-либо событиями и возникновением заболевания. С одинаковой частотой у пациентов обеих групп возникновению СКВ предшествовали: физическая перегрузка, стресс, инфекция, прием пероральных гормональных контрацептивов, вакцинация и переохлаждение. В то же время в группе ВН СКВ дебютировала после инсоляции значимо чаще, чем в группе без ВН: у 49 (26%) и 26 (13%) пациентов соответственно (p=0,001). В свою очередь, в группе без ВН СКВ возникла после беременности в большем числе случаев, чем в группе с ВН (17 и 11% соответственно).

Первым клиническим признаком СКВ с ВН у 39% было поражение почек в виде протеинурии и/или мочевого синдрома, отечного синдрома, повышения артериального давления, у 16% – в виде полиартрита, у 17% – в виде поражения кожи и суставов (рис.1). В дебюте СКВ с ВН изолированное поражение кожи и гематологические нарушения наблюдались у 8% пациентов, поражение нервной системы и синдром Рейно – у 3%, тромбоз – у 4%, лимфаденопатия – у 2%. В группе пациентов без ВН в дебюте чаще отмечались полиартрит (у 26%), сочетанное поражение кожи и суставов (у 26%) и синдром Рейно (у 16 %; p≤0,0001).

Признаков поражения почек в группе больных СКВ без ВН не было на протяжении всего периода наблюдения.

В табл. 3 представлены данные о частоте клинических проявлений СКВ, которые наблюдались у пациентов обеих групп в течение болезни. Фотосенсибилизация в группе без ВН выявлялась значимо чаще, чем при ВН (p=0,01). При ВН также значимо чаще, чем без ВН, имелось эритематозное поражение кожи лица («бабочка»; p=0,02). У 12 (6%) больных без ВН отмечались высыпания по типу подострой кожной волчанки, а у 15 (7%) – дискоидные высыпания, в то время как у пациентов с ВН подострой кожной волчанки не зарегистрировано, а дискоидные высыпания встречались лишь в 2% случаев. Множественные эритематозные высыпания были более характерны для пациентов без ВН, тогда как при ВН этот признак присутствовал почти в 2 раза реже. Токсический эпидермальный некролиз встречался крайне редко – в 0,5% случаев в обеих группах. Капиллярит и поражение слизистых оболочек (хейлит, язвенный стоматит, энантема нёба) выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах. Нерубцовая алопеция (p=0,03) и синдром Рейно (p=0,003) статистически значимо чаще определялись у пациентов без ВН.

Серозит значимо чаще встречался у пациентов с ВН (p≤0,0001), у 10 (5%) больных с нефротическим синдро-

мом наблюдались гидроторакс и асцит. Гидроторакс диагностировался на фоне общего отечного синдрома, всегда в сочетании с массивными периферическими отеками и асцитом, при проведении пункционной биопсии плевральной полости и подтверждении невоспалительного характера жидкости (транссудата). У пациентов с СКВ без поражения почек плеврит и перикардит выявлялись реже. Такие проявления СКВ, как полиартрит, миозит, васкулит, эндокардит, миокардит, пневмонит, поражение нервной системы, в обеих группах встречались с одинаковой частотой. У пациентов с ВН и без ВН наблюдались различия по ряду лабораторных и иммунологических показателей (табл. 4).

Таблица 5. Фармакотерапия, применявшаяся у пациентов с ВН и без ВН
Table 5. Pharmacotherapy used in patients with and without LN

Показатель	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Доза ГК при верификации диагноза, мг, M±σ	38,15±19,17	26,6±8,29	0,0001
Кумулятивная доза ГК в/в, мг, M±σ	1959,82±1313,30	1332,89±1012,97	0,0001
Кумулятивная доза ЦФ, мг, M±σ	1806,14±756,98	1084,05±174,35	0,0001
ЦФ, n (%)	119 (62)	35 (17)	< 0,0001
АЗА, n (%)	17 (9)	64 (31)	<0,0001
ММФ, n (%)	57 (31)	27 (4)	<0,0001
МТ, n (%)	15 (7)	41(20)	<0,007
ГКХ, n (%)	102 (53)	164 (79)	<0,01
РТМ, n (%)	67 (35)	69 (33)	>0,05

В группе ВН статистически значимо чаще выявлялись анемия легкой и средней степени тяжести и лейкопения $<3\cdot10^9$/л (p=0,09 и p=0,04 соответственно). Для пациентов с ВН была характерна тромбоцитопения $<100\cdot10^9$/л (42%), и данный признак у них имелся практически в 2,5 раза чаще, чем в группе без ВН (p≤0,0001). Среди иммунологических показателей у пациентов без ВН чаще, чем при ВН, выявлялись ВА, антитела к SS-A/Ro и SS-B/La (p=0,007, p=0,02 и p=0,04 соответственно). Различий по частоте выявления анти-дсДНК, аКЛ, положительного теста Кумбса не было. Гипокомплементемия при ВН наблюдалась в 2 раза чаще, чем у пациентов без поражения почек.

В дебюте заболевания у пациентов с ВН статистически значимо чаще отмечалось острое течение СКВ по классификации В.А. Насоновой [21] (p<0,0001). Для СКВ без ВН было характерно преимущественно хроническое течение (p<0,0001; рис. 2). Согласно классификации S. Barr и M. Petri [22], в обеих группах преобладало рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания, которое наблюдалось у 148 (77%) пациентов с ВН и у 162 (78%) без поражения почек. Частота хронически-активного течения и ремиссии была также примерно одинаковой в обеих группах. Медикаментозная ремиссия наблюдалась достаточно редко – у 36 (19%) пациентов с ВН и у 38 (18%) без ВН. Хронически-активное течение имелось у 8 (4%) больных обеих групп.

Анализ фармакотерапии, которая применялась у пациентов в реальной клинической практике на протяжении всего периода болезни, показал ее значимые различия в двух группах (табл. 5). Уже в дебюте заболевания пациенты с ВН получали значимо более высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), чем больные без ВН. Кумулятивные дозы вводившихся внутривенно (в/в) ГК и циклофосфана (ЦФ) при ВН также были значимо выше, чем в группе без ВН. У пациентов с ВН статистически значимо чаще использовался ЦФ и микофенолата мофетил (ММФ), при СКВ без поражения почек – азатиоприн (АЗА) и метотрексат (МТ), гидроксихлорохин (ГКХ) чаще назначался пациентам без ВН. Ритуксимаб (РТМ) применялся примерно у трети пациентов обеих групп.

Обсуждение. Огромный вклад в развитие учения о ВН внесли отечественные ревматологи и нефрологи. Так, впервые подробное описание клинической картины, течения и исходов поражения почек при СКВ представлено в монографии В.А. Насоновой 1972 г. [21]. В работах В.А. Насоновой, И.Е. Тареевой, М.М. Ивановой [21, 24, 25] показаны своеобразие клинической картины ВН, его преимущественное развитие у пациентов молодого возраста с высокой активностью и острым началом СКВ, представлены варианты течения, морфологическая характеристика поражения почек, отмечены неблагоприятный исход в большинстве случаев, высокая частота выявления анти-дсДНК, гипокомплементемии, гипергаммаглобулинемии.

В наше исследование вошли 192 пациента с ВН, или 48% из 400 пациентов с СКВ российской когорты. Частота выявления ВН оказалась достаточно высокой и была в 1,5–2 раза выше, чем в зарубежных исследованиях [26]. Раннее развитие нефрита выявлено у подавляющего большинства пациентов – у 149 (78%) из 192, причем у 74 (39%) из них первым признаком СКВ было поражение почек. Характерным отличием группы ВН была более высокая активность СКВ по индексу SLEDAI-2K. У этих больных значимо реже по сравнению с пациентами с СКВ без ВН встречались полиартрит, поражение кожи и синдром Рейно. Высокая иммунологическая активность выявлена в 81% случаев. Частое наличие гипокомплементемии при ВН не только характеризует высокую активность, присущую этому фенотипу СКВ, но и подчеркивает важную роль активации комплемента в патогенезе поражения почек [27]. Еще одним характерным отличием пациентов с ВН было преобладание острого начала СКВ, которое встречалось более чем в 50% случаев, с последующим переходом в рецидивирующе-реммитирующий вариант у 77% пациентов, что согласуется с данными литературы [28]. Также были выявлены существенные различия в терапии, применяемой в реальной клинической практике у пациентов с ВН и без ВН. При ВН назначались более высокие дозы ГК внутрь, а также более высокие кумулятивные дозы ГК и ЦФ в/в (p≤0,0001). У пациентов с ВН чаще применялись ЦФ и ММФ, в то время как у больных без ВН – АЗА, МТ и ГКХ.

Обсуждая формирование фенотипов при СКВ, нельзя не уделить внимание возможной роли генетических фак-

торов [29]. С помощью полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), выявлены многочисленные гены, определяющие риск развития СКВ, в том числе локусы, содержащие гены, связанные с врожденной и адаптивной иммунной системой, некоторые из этих генов также участвуют в развитии ВН [30, 31]. Так, в нескольких исследованиях когорт пациентов с СКВ обнаружены ассоциации гена *HLA-DR3*, генов, локализованных в хромосомах (*ITGAM*, *FCGR*, *IRF5*, *TNIP1*, *STAT4* и *TNFSF4*), с ВН [32, 33]. Весьма показательным является то, что функцией STAT4 является дифференцировка Т-клеток, активация гена IFN I типа и синтез анти-дсДНК, что существенно повышает риск развития ВН [34].

Заключение. На основании проведенного анализа данных СКВ с ВН можно считать отдельным фенотипом заболевания, обладающим совокупностью характеристик, позволяющих отграничить его от других вариантов СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, особенностей дебюта и течения заболевания, а также ответа на ту или иную терапию и прогноза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bastian H, Roseman J, Mcgwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis, *Lupus*. 2002;11(3):152-60. doi: 10.1191/0961203302lu158oa.
2. Jakes, R, Bae S, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
3. Bernatsky S, Boivin J, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
4. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1563-9.
5. Thompson JC, Mahajan A, Scott DA, Gairy K. The Economic Burden of Lupus Nephritis: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2022 Feb;9(1):25-47. doi: 10.1007/s40744-021-00368-y.
6. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):79-85. doi: 10.3899/jrheum.110532.
7. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007 Feb; 34(2):332-5.
8. Olson SW, Lee JJ, Prince LK, et al. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8(10):1702-8. doi: 10.2215/CJN.01910213. Epub 2013 Jul 5.
9. Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):873-7. doi: 10.1177/0961203316645205.
10. Bruce I, Isenberg D, Wallace D, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jan;24(1):42-9. doi: 10.1177/0961203314547791. Epub 2014 Aug 14.
11. Rovin B. Glomerular disease: Lupus nephritis treatment: are we beyond cyclophosphamide? *Nat Rev Nephrol*. 2009 Sep;5(9):492-4. doi: 10.1038/nrneph.2009.130.
12. Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):585-92. doi: 10.2215/CJN.06720615. Epub 2016 Mar 16.
13. Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 15;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142.
14. Weening J, D'Agati V, Schwartz M, et al; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
15. 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.
16. Furie R, Rovin B, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
17. Petri M, Orbai A, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
18. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
19. Смирнов АВ , Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: национальные рекомендации. [Smirnov AV , Shilov EM, Dobronravov VA, et al. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches: national recommendations.]http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf
20. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
21. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972].
22. Barr S, Zonana-Nacach A, Magder L, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6.
23. 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.
24. Тареева ИА. Волчаночный нефрит. Москва: Медицина; 1976. [Tareeva IA. *Volchanochnyi nefrit* [Lupus nephritis]. Moscow: Meditsina; 1976].
25. Иванова ММ. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1984. 46 с. [Ivanova MM. Pathogenetic therapy, rehabilitation and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with predominant kidney damage. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 1984. 46 p.].
26. Feldman C, Hiraki L, Liu J, et al. Epidemi-ology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):753-63. doi: 10.1002/art.37795.
27. Birmingham D, Bitter J, Ndukwe E, et al. Rela-tionship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephri-tis and Its Flare. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7; 11(1):47-53. doi: 10.2215/CJN.03990415. Epub 2015 Dec 23.
28. Kwon O, Park J, Lee S, et al. Worse Renal

Presentation and Prognosis in Initial-Onset Lupus Nephritis than Early-Onset Lupus Nephritis. *Yonsei Med J.* 2020 Nov;61(11): 951-7. doi: 10.3349/ymj.2020.61.11.951.
29. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 Dec 1;365(22): 2110-21. doi: 10.1056/NEJMra1100359.
30. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN); Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KI-AA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):204-10. doi: 10.1038/ng.81. Epub 2008 Jan 20.
31. Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):900-9. doi: 10.1056/NEJMoa0707865.
32. Bolin K, Sandling JK, Zickert A, et al. Association of STAT4 polymorphism with severe renal insufficiency in lupus nephritis. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):e84450. doi: 10.1371/journal.pone.0084450.
33. Taylor KE, Chung SA, Graham RR, et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet.* 2011 Feb;7(2):e1001311. doi: 10.1371/journal.pgen.1001311.
34. Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017 Dec;185:32-9. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.012

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.08.2022/27.10.2022/2.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы 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
Лила 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

Иммуновоспалительные ревматические заболевания: роль восприятия болезни и совладания с ней в психологической адаптации пациента

Абросимов И.Н.[1], Ялтонский В.М.[1], Сирота Н.А.[1], Лисицына Т.А.[2], Ялтонская А.В.[1], Лила А.М.[2,3]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

[1]Россия, 127473, Москва, Делегатская ул., 20, стр. 1; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель *исследования – анализ субъективного восприятия болезни, совладающего с ней поведения и приверженности лечению как параметров психологической адаптации пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).*

Пациенты и методы. *Обследовано 163 женщины с ИВРЗ, находившихся на стационарном лечении: 63 – с системной красной волчанкой, 50 – с ревматоидным артритом и 50 – с системной склеродермией. Средний возраст пациенток составил 34,00±17,46 года.*

Результаты и обсуждение. *Выделены группы пациенток с различными типами восприятия болезни: «Несформированное восприятие болезни» (группа 1), «Позитивное восприятие контроля болезни» (группа 2), «Негативное восприятие угрозы болезни» (группа 3). При сравнении трех групп установлено, что в группе с несформированным восприятием болезни негативные эмоциональные переживания были менее выражены, чем в двух других группах. При этом копинг-стратегии «Самоконтроль» и «Планирование решения проблем» были статистически значимо выше в группе пациенток, позитивно воспринимавших контроль своего заболевания.*

Заключение. *Психологическая адаптация больных с ИВРЗ зависит от типа восприятия болезни. Выделение двух базовых профилей («Восприятие угрозы болезни» и «Восприятие контролируемости болезни и лечения») и трех типов восприятия болезни («Несформированный тип восприятия болезни», «Позитивные представления о контроле болезни», «Негативные представления об угрозе болезни») позволило получить новые, более дифференцированные представления о восприятии болезни, которое является мишенью психокоррекционной работы с пациентами, страдающими ИВРЗ.*

Ключевые слова: *иммуновоспалительные ревматические заболевания; психологическая адаптация; восприятие болезни; совладающее поведение; приверженность лечению.*

Контакты: *Илья Николаевич Абросимов;* ***i.abrosimov@bk.ru***

Для ссылки: *Абросимов ИН, Ялтонский ВМ, Сирота НА и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания: роль восприятия болезни и совладания с ней в психологической адаптации пациента. Современная ревматология. 2022;16(6):20–25.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-20-25*

Immunoinflammatory rheumatic diseases: the role of the perception of the disease and coping with it in the psychological adaptation of the patient

Abrosimov I.N.[1], Yaltonsky V.M.[1], Sirota N.A.[1], Lisitsyna T.A.[2], Yaltonskaya A.V.[1], Lila A.M.[2,3]

[1]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

[1]20, Delegatskaya Street, Build. 1, Moscow 127473, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: *to analyze the subjective perception of the disease, coping behavior and adherence to treatment as parameters of psychological adaptation of patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD).*

Patients and methods. *163 women with IIRD who were on inpatient treatment were examined: 63 with systemic lupus erythematosus, 50 with rheumatoid arthritis, and 50 with systemic scleroderma. The mean age of the patients was 34.00±17.46 years.*

Results and discussion. *Groups of patients with different types of perception of the disease were identified: "Unformed perception of the disease" (group 1), "Positive perception of disease control" (group 2), "Negative perception of disease threat" (group 3). When comparing the three groups, it was found that in the group with an unformed perception of the disease, negative emotional experiences were less pronounced than in the other*

two groups. At the same time, the coping strategies "Self-control" and "Problem solving planning" were significantly higher in the group of patients who positively perceived the control of their disease.

Conclusion. *Psychological adaptation of patients with IIRD depends on the type of perception of the disease. The identification of two basic profiles ("Disease threat perception" and "Disease and treatment control perception") and three types of disease perception ("Unformed type of disease perception", "Positive perception of disease control", "Negative perception of the disease threat") made it possible to obtain new, more differentiated ideas about the perception of the disease, which is the target of correctional psychological work with patients suffering from IIRD.*

Keywords: *immunoinflammatory rheumatic diseases; psychological adaptation; perception of the disease; coping behavior; adherence to treatment.*
Contact: *Ilya Nikolaevich Abrosimov;* ***i.abrosimov@bk.ru***
For reference: *Abrosimov IN, Yaltonsky VM, Sirota NA, et al. Immunoinflammatory rheumatic diseases: the role of the perception of the disease and coping with it in the psychological adaptation of the patient. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6): 20–25.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-20-25*

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная группа системных хронических болезней, развитие которых связано с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям (аутоантигенам) и характеризуется хроническим воспалением и прогрессирующим необратимым нарушением функции внутренних органов. К ИВРЗ относятся ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД) и некоторые другие заболевания. Актуальность проблемы ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрой инвалидизацией больных и неблагоприятным жизненным прогнозом. В то же время ИВРЗ представляются наглядной моделью для изучения комплексных процессов психологической адаптации личности в условиях хронического соматического заболевания. Их прогрессирующее течение со склонностью к рецидивам и необходимость постоянного комплексного лечения требуют применения активных действий и эффективных стратегий поведения от пациента [1].

Цель исследования – анализ субъективного восприятия болезни, совладающего с ней поведения и приверженности лечению как параметров психологической адаптации пациентов с ИВРЗ.

Задачи исследования:

Выделение профилей и типов восприятия ИВРЗ пациентами, а также сравнительное исследование параметров психологической адаптации к болезни у пациентов с разными типами восприятия ИВРЗ.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 163 женщины с ИВРЗ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой): 63 – с СКВ, 50 – с РА, 50 – с ССД. Их средний возраст составил 34,00±17,46 года. Исследование выполнено в рамках действующего межинститутского договора о научно-практическом сотрудничестве и было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой как фрагмент фундаментального научного исследования (№ государственной регистрации 1021051503111-9). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Методики:

1. Краткий опросник восприятия болезни (Brief Illness Perception Questionnaire) [2].

2. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями [3].

3. Шкалы «Депрессия» и «Тревожность» опросника выраженности психопатологической симптоматики [4].

4. Шкала приверженности лечению (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8, 2008 г.) [5].

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета SPSS Statistics (Vers. 23). При сравнении средних значений по группам использовали дисперсионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Факторный анализ осуществлялся методом главных компонент, методом вращения факторов Varimax с учетом теста Кайзера–Мейера–Олкина. Кластеризация данных выполнялась методом k-средних (с проведением дисперсионного анализа ANOVA).

Результаты. *Выделение базовых профилей и типов восприятия ИВРЗ пациентами.* Данный этап обработки результатов подразумевал выделение базовых профилей восприятия ИВРЗ пациентами с описанием групп сравнения с опорой не на нозологический, а на психологический критерий – субъективные представления пациента об имеющемся у него заболевании, на основе которых он выбирает способы совладания с болезнью. С этой целью были проведены факторный анализ компонентов восприятия хронической болезни и кластеризация наблюдаемых кейсов по выраженности выделенных факторов.

Факторный анализ компонентов восприятия ИВРЗ позволил определить два статистически значимых фактора, представленных в табл. 1.

В фактор 1, названный «Восприятие угрозы болезни», вошли шесть компонентов, сочетание которых рассматривается нами как один из базовых профилей восприятия ИВРЗ пациентами:

1. Угроза болезни (значение факторной нагрузки $r=0,903$) – любой физический, эмоциональный или социальный риск, который может повлиять или уже влияет на физическое или психическое здоровье.

2. Последствия болезни ($r=0,793$) – представления об имеющихся и предполагаемых эффектах влияния болезни на биологическое, психологическое и социальное благополучие.

3. Обеспокоенность болезнью ($r=0,788$) – озабоченность бременем болезни.

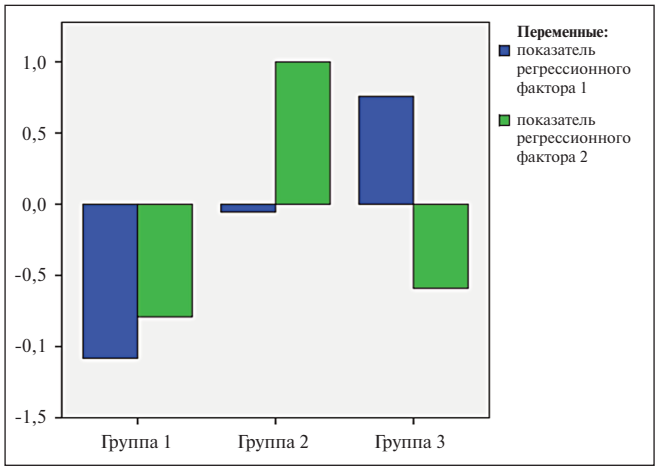
4. Эмоциональное реагирование на болезнь ($r=0,772$) – ожидание вреда, неприятные ощущения, чувство тревоги и вероятной опасности, связанные с болезнью.

5. Идентификация симптомов болезни ($r=0,698$) – способность распознавать проявления болезни.

6. Восприятие течения болезни ($r=0,366$) – представления, касающиеся ожидаемой продолжительности болезни.

Таблица 1. Факторная нагрузка компонентов восприятия болезни
Table 1. Factor loading of the components of the disease perception

Компоненты восприятия болезни	Фактор 1	Фактор 2
Угроза болезни	**0,903**	-0,252
Последствия болезни	**0,793**	-0,014
Обеспокоенность болезнью	**0,788**	0,036
Эмоциональное реагирование	**0,772**	-0,067
Идентификация болезни	**0,698**	0,128
Течение болезни	**0,366**	0,300
Контроль болезни	-0,069	**0,844**
Контроль лечения	-0,046	**0,814**
Понятность болезни	0,048	**0,802**



Выраженность факторов «Восприятие угрозы болезни» (черные столбики) и «Восприятие контролируемости болезни и лечения» (серые столбики) в трех группах пациенток
The severity of the factors "Perception of the disease threat" (gray bars) and "Perception of controllability of the disease and treatment" (black bars) in three groups of patients

В фактор 2, обозначенный как «Восприятие контролируемости болезни и лечения», вошли три компонента, сочетание которых рассматривается нами как другой вариант базового профиля восприятия ИВРЗ:

1. Контролируемость болезни (r=0,844) – вера пациента в то, что болезнь можно контролировать.

2. Контролируемость лечения (r=0,814) – вера пациента в возможность излечения посредством самоконтроля терапии, специализированной помощи медицинского персонала или социальной поддержки других значимых людей.

3. Понятность болезни (r=0,802) – метакогнитивный уровень понимания имеющейся болезни, отражающий доступность ее восприятия [6].

В целом восприятие угрозы имеющегося заболевания для жизни и благополучия соотносится с формированием малоадаптивных, преимущественно негативных, когнитивных представлений о длительном течении болезни, ее тяжелых последствиях на фоне эмоционально напряженного состояния [7]. При этом восприятие контролируемости собственного состояния в условиях болезни обусловлено четкими адаптивными, позитивными представлениями пациента о механизмах ее протекания, а также информацией об имеющихся у него способах эффективно справиться с проявлениями болезни, в том числе с помощью лечения [8, 9].

В зависимости от степени выраженности двух ранее выделенных на основании факторного анализа профилей восприятия болезни («Восприятие угрозы болезни» и «Восприятие контроля болезни и лечения») пациентки были распределены в три группы с разными типами восприятия ИВРЗ: группа 1 – «Несформированные преставления о болезни», группа 2 – «Позитивные представления о болезни» и группа 3 – «Негативные представления о болезни». На рисунке показана выраженность указанных профилей восприятия в каждой группе.

Выделение данных групп послужило основой для описания трех типов восприятия ИВРЗ с целью последующего сравнительного анализа параметров адаптации к болезни, характерных для каждого из них.

В первом типе («Несформированный тип восприятия болезни», группа 1, n=39) факторы угрозы и контроля были слабо выражены, что отражало пассивную позицию в восприятии болезни. Этот тип восприятия ИВРЗ характеризовался слабой дифференциацией, диффузностью, неоднозначной и размытой структурой представлений о болезни.

Во втором типе («Позитивные представления о контроле болезни», группа 2, n=65) преобладали позитивные с точки зрения адаптации параметры восприятия болезни («Контролируемость болезни/лечения», «Понятность болезни») по сравнению со сниженными, малоадаптивными, негативными параметрами («Последствия болезни», «Обеспокоенность болезнью», «Эмоциональное реагирование на болезнь», «Идентификация болезни» и «Течение болезни»). Позитивный тип представлений о болезни в данной группе определялся уверенностью пациента в том, что умеренно угрожающей его жизни болезнью можно управлять благодаря самоконтролю терапии и помощи медицинского персонала или социальной поддержке.

Третий тип («Негативные представления об угрозе болезни», группа 3, n=59) характеризовался преобладанием малоадаптивных параметров («Восприятие угрозы болезни», «Последствия болезни», «Обеспокоенность болезнью», «Эмоциональное реагирование на болезнь», «Идентификация болезни») над менее выраженными позитивными параметрами («Восприятие контроля болезни / контроля лечения», «Понятность болезни»).

Негативный характер представлений о болезни определялся мыслями пациента о серьезных последствиях болезни для здоровья, обеспокоенностью наличием болезни и заботами, связанными с ней, отрицательными эмоциональными реакциями, чувством тревоги, ожиданием вреда, неприятных ощущений и вероятной опасности или несчастья, состоянием напряжения, активным распознаванием проявлений болезни, на основе которых пациентом высказываются предположения, касающиеся симптомов, диагноза, «ярлыка болезни» и ее течения [6].

Сравнительное исследование параметров психологической адаптации к болезни пациентов с разными типами восприятия ИВРЗ. Далее представлены результаты описательного и

Таблица 2. Показатели депрессии и тревожности в группах пациенток с разными типами восприятия ИВРЗ, баллы (M±SD)
Table 2. Indicators of depression and anxiety in groups of patients with different types of perception of the IIRD, scores (M±SD)

Шкала	Группа 1 «Несформированное восприятие болезни» (n=39)	Группа 2 «Позитивное восприятие контроля болезни» (n=65)	Группа 3 «Негативное восприятие угрозы болезни» (n=59)	p
Депрессия*	0,91±0,56	1,16±0,65	1,41±0,72	p_{1-2}=0,030 p_{1-3}=0,001
Тревожность**	0,78±0,55	1,10±0,71	1,16±0,74	p_{1-2}=0,018 p_{1-3}=0,003

*Норма – 0,68±0,59 балла; **норма – 0,62±0,62 балла.

Таблица 3. Интенсивность использования стратегий совладания с болезнью в группах пациенток с разными типами ее восприятия, баллы (M±SD)
Table 3. Intensity of use of strategies for coping with the disease in groups of patients with different types of its perception, points (M±SD)

Копинг-стратегия	Группа 1 «Несформированное восприятие болезни» (n=39)	Группа 2 «Позитивное восприятие контроля болезни» (n=65)	Группа 3 «Негативное восприятие угрозы болезни» (n=59)	p
Конфронтация	42,55±11,67	45,89±10,85	46,11±9,23	–
Дистанцирование	48,7±12,31	47,44±11,11	48,62±10,05	–
Самоконтроль	41,44±1,99	47,26±12,10	43,39±12,63	p_{1-2}=0,009 p_{2-3}=0,049
Поиск социальной поддержки	46,71±10,48	49,20±10,40	48,40±9,52	–
Принятие ответственности	44,21±12,37	47,29±9,52	44,32±11,19	–
Бегство-избегание	46,60±12,91	48,33±9,60	49,94±11,28	–
Планирование решения проблем	41,13±12,81	49,44±11,75	44,45±11,85	p_{1-2}=0,003 p_{2-3}=0,016
Положительная переоценка	43,02±12,41	46,27±9,45	46,27±10,15	–

сравнительного анализа эмоциональных и мотивационных параметров, а также уровня приверженности лечению как комплексных показателей психологической адаптации в трех выделенных группах пациенток, по-разному воспринимающих болезнь.

Во всех трех группах пациенток с разным типом восприятия ИВРЗ выявлен клинически выраженный уровень депрессии и тревожности. При этом, как видно из табл. 2, показатели депрессивного реагирования были статистически значимо менее выражены в группе 1 с несформированным восприятием болезни. В группах с позитивным восприятием контроля и негативным восприятием угрозы болезни данные показатели были равнозначно более высокими.

Полученные нами данные об интенсивности депрессии при разных типах восприятия ИВРЗ дополняют результаты ранее проведенных исследований, в которых распространенность депрессии и тревоги в описанной когорте пациентов составляла от 20 до 35% [10–12].

Большинство пациенток всех трех групп выбирали преимущественно схожие стратегии совладания в условиях болезни, однако имелись значимые различия в выраженности шкал «Самоконтроль» и «Планирование решения проблем». Эти стратегии статистически значимо реже использовали пациентки, не имевшие четкого представления о своей болезни или воспринимавшие ее как угрозу.

Из табл. 3 видно, что используемые пациентками трех групп стратегии находятся в рамках нормативного коридора. Стратегии самоконтроля статистически значимо интенсивнее применяются больными с позитивным типом восприятия болезни по сравнению с пациентками как с негативным, так и с недифференцированным типом ее восприятия. Аналогичная тенденция выявлена и при оценке выбора стратегии «Планирование решения проблемы». Позитивное восприятие контроля болезни и эффективности ее лечения соотносится с более выраженными усилиями, направленными на контроль своего поведения и эмоциональных реакций, а также с планированием дальнейших действий по преодолению стресса.

Исходя из рассматриваемых нами моделей саморегуляции личности в условиях болезни, когнитивные представления пациента о своих возможностях контроля и лечения болезни активируют в его поведении соответствующие эффективные, ориентированные на решение проблемы стратегии совладания с болезнью [13]. В целом данные современных исследований подчеркивают важную роль восприятия болезни и копинг-поведения в объяснении проявлений дистресса и нарушений психологического благополучия при соматических заболе-

ваниях [14, 15]. Однако, чтобы использовать эту информацию при разработке методов улучшения психологического здоровья пациентов с хроническими заболеваниями, необходимы дополнительные исследования, определяющие роль совладающего поведения как посредника между восприятием хронической болезни и ее объективным исходом [16].

В нашем исследовании в группе 2 с позитивным восприятием болезни выявлен умеренный уровень приверженности фармакотерапии ИВРЗ (6,38±1,42 балла), а в группах 1 и 3 с несформированным и негативным восприятием соответственно этот показатель оказался статистически значимо более низким: 5,11±2,18 и 5,41±1,86 балла (p_{1-2}=0,022, p_{2-3}=0,013). При этом низкой считается приверженность лечению от 0 до 5 баллов, средней – от 6 до 7 баллов и высокой – 8 баллов.

Результаты оценки приверженности лечению дополняют ранее полученные данные: проблемно-ориентированное совладание в группе позитивного восприятия контроля, хотя и не снижает высокие показатели негативного аффективного реагирования, но помогает формировать сберегающее здоровье адаптивное поведение в отношении соблюдения врачебных рекомендаций.

Исследования, посвященные восприятию болезни и приверженности лечению у пациентов с разными нозологиями, демонстрируют сходные психологические механизмы взаимодействия этих конструктов. Так, пациенты с сахарным диабетом, которые считают, что лечение позволяет контролировать возможные осложнения, более привержены терапии. Личный контроль также повышает приверженность лечению как у подростков, так и у взрослых с артериальной гипертензией [17]. На основании этих данных предложена модель, в которой представления о болезни являются посредниками, а формируемые на их базе представления о лечении определяют приверженность лечению как при хронических, так и при острых заболеваниях. При этом представления о болезни не являются менее важными в процессе формирования приверженности терапии: они устанавливают цели, т. е. ожидание результатов для оценки эффективности лечения [18].

Обсуждение. Описанный нами подход к изучению психологической адаптации личности в условиях хронического соматического заболевания, опирающийся на выделение профилей и типов восприятия болезни, открывает новые возможности для более глубокой интерпретации различных, в том числе скрытых, параметров этого сложного и системного процесса, его структуры и динамики.

Предлагаемое выделение разных типов восприятия болезни позволяет осуществлять персонифицированный подход в современной медицине с учетом психологического и психотерапевтического компонентов [19]. Для пациентов с разными типами восприятия болезни могут быть определены различные мишени, цели и методы для последующей психокоррекционной работы, направленные на формирование у них внутренней картины болезни, использование эффективного репертуара копинг-стратегий, повышение уровня приверженности лечению и адаптации к болезни в целом [20]. Современные исследования, посвященные психотерапии при соматических заболеваниях, указывают на необходимость применения подходов с научно доказанной эффективностью [21].

Заключение

1. Восприятие ИВРЗ характеризуется двумя дифференцированными профилями. Профиль «Восприятие угрозы болезни» включает сочетание выраженных компонентов: «Угроза болезни», «Последствия болезни», «Обеспокоенность болезнью», «Эмоциональное реагирование на болезнь», «Идентификация проявлений болезни», «Восприятие течения болезни». Этот профиль соотносится с формированием малоадаптивных, преимущественно негативных, когнитивных представлений о болезни.

Профиль «Восприятие контролируемости болезни и лечения» включает сочетание выраженных компонентов: «Контролируемость болезни», «Контролируемость лечения» и «Понятность болезни». Данный профиль отражает преобладание позитивных представлений пациента о болезни, способствующих его психологической адаптации.

2. Различная выраженность базовых профилей восприятия болезни у разных пациентов позволяет выделить три дифференцированных типа восприятия ИВРЗ. Несформированный тип восприятия болезни представлен сочетанием слабо выраженных профилей «Восприятие угрозы болезни» и «Восприятие контролируемости болезни и лечения». Во втором типе восприятия болезни – «Позитивные представления о контроле болезни» – преобладают позитивные с точки зрения адаптации параметры: «Контролируемость болезни / лечения», «Понятность болезни». Третий тип восприятия болезни – «Негативные представления об угрозе болезни» – характеризуется превалированием малоадаптивных параметров: «Восприятие угрозы болезни», «Последствия болезни», «Озабоченность болезнью», «Эмоциональное реагирование на болезнь», «Идентификация болезни» над менее выраженными позитивными параметрами: «Восприятие контроля болезни / контроля лечения», «Понятность болезни».

3. Восприятие пациентом имеющегося у него ИВРЗ как угрозы для жизни и благополучия обусловливает более низкую приверженность лечению, повышение показателей тревожно-депрессивного реагирования, а также снижение частоты выбора более эффективных копинг-стратегий самоконтроля и планирования решения проблем. Описанные особенности могут служить мишенями для психодиагностической, психообразовательной и психокоррекционной работы в рамках клинико-психологического сопровождения лечебного процесса и повышения адаптации в условиях болезни у пациентов ревматологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82.
[Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2015;70(2):169-82. (In Russ.)].
2. Ялтонский ВМ, Ялтонская АВ, Сирота НА, Московченко ДВ. Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни. Психологические исследования. 2017;10(51):1.
[Yaltonskii VM, Yaltonskaya AV, Sirota NA, Moskovchenko DV. Psychometric properties of the Russian version of Brief illness Perception Questionnaire. *Psikhologicheskie issledovaniya*. 2017;10(51):1. (In Russ.)].
3. Вассерман ЛИ, Иовлев БВ, Исаева ЕР и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессо-

выми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. Санкт-Петербург: НИПНИ им. Бехетерева; 2009. 38 с.
[Vasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER, et al. *Metodika dlya psikhologicheskoi diagnostiki sposobov sovladaniya so stressovymi i problemnymi dlya lichnosti situatsiyami: posobie dlya vrachei i meditsinskikh psikhologov* [Methods for psychological diagnosis of ways to cope with stressful and problematic situations for the individual: a guide for doctors and medical psychologists]. Saint-Petersburg: NIPNI im. Bekhetereva; 2009. 38 p.].
4. Тарабрина НВ. Практикум по психологии посттравматического стресса. Санкт-Петербург: Питер; 2001. 272 с.
[Tarabrina NV. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa* [Workshop on the psychology of post-traumatic stress]. Saint-Petersburg: Piter; 2001. 272 p.].
5. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
6. Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *J Behav Med*. 2016 Dec;39(6):935-46. doi: 10.1007/s10865-016-9782-2.
7. Абросимов ИН. Угроза жизни как предиктор выбора копинг-стратегий, уровня приверженности лечению и качества жизни у взрослых пациентов с муковисцидозом. Российский психологический журнал. 2015;12(1):60-9.
[Abrosimov IN. Life Threat as a Predictor of Coping Strategies, Treatment Adherence, and Quality of Life in Adult Cystic Fibrosis Patients. *Rossiiskii psikhologicheskii zhurnal*. 2015;12(1):60-9. (In Russ.)].
8. Ялтонский ВМ, Абросимов ИН, Андрушкевич ТД, Шашурина ЕМ. Исследование параметров внутренней картины болезни пациентов ревматологического профиля. Российский психологический журнал. 2020;17(1):15-26.
[Yaltonskii VM, Abrosimov IN, Andrushkevich TD, Shashurina EM. Parameters of the Subjective Pattern of Disease in Rheumatoid Patient. *Rossiiskii psikhologicheskii zhurnal*. 2020;17(1):15-26. (In Russ.)].
9. Ялтонский ВМ, Абросимов ИН, Андрушкевич ТД и др. Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020;14(3):57-62.
[Yaltonskii VM, Abrosimov IN, Andrushkevich TD, et al. Parameters of the internal picture of the disease and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):57-62. (In Russ.)]. doi: 1010.14412/1996-7012-2020-3-57-62.
10. Зелтынь АЕ, Фофанова ЮС, Лисицына ТА и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(2): 69-75.
[Zeltyn' AE, Fofanova YuA, Lisitsyna TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2009;19(2):69-75. (In Russ.)].
11. Creed F. Psychological disorders in rheumatoid arthritis: a growing consensus? *Ann Rheum Dis*. 1990 Oct;49(10):808-12. doi: 10.1136/ard.49.10.808.
12. Smedstad LM, Moum T, Vaglum P, Kvien TK. The impact of early rheumatoid arthritis on psychological distress. A comparison between 238 patients with RA and 116 matched controls. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25(6):377-82. doi: 10.3109/03009749609065649.
13. Leventhal H, Phillips LA, Burns E, Cohen JH. Commonsense Modeling (CSM) of Health Behaviors. In: Sweeny K, Robbins ML, Cohen LM. The Wiley Encyclopedia of Health Psychology. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd.; 2020. P. 315-27.
14. Hopman P, Rijken M. Illness perceptions of cancer patients: relationships with illness characteristics and coping. *Psychooncology*. 2015 Jan;24(1):11-8. doi: 10.1002/pon.3591.
15. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512-21.
[Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: diagnosis and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(5):512-21. (In Russ.)].
16. Murphy H, Dickens C, Creed F, Bernstein R. Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res*. 1999 Feb;46(2):155-64. doi: 10.1016/s0022-3999(98)00073-7.
17. Kucukarslan SN. A review of published studies of patients' illness perceptions and medication adherence: lessons learned and future directions. *Res Social Adm Pharm*. 2012 Sep-Oct;8(5):371-82. doi: 10.1016/j.sapharm.2011.09.002.
18. Rutter CL, Rutter DR. Illness representation, coping and outcome in irritable bowel syndrome (IBS). *Br J Health Psychol*. 2002 Nov;7(Part 4):377-91. doi: 10.1348/135910702320645372.
19. Cheng C, Chan AO, Hui WM, Lam SK. Coping strategies, illness perception, anxiety and depression of patients with idiopathic constipation: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 1;18(3):319-26. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01663.x.
20. Hsiao CY, Chang C, Chen CD. An investigation on illness perception and adherence among hypertensive patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012 Aug;28(8):442-7. doi: 10.1016/j.kjms.2012.02.015.
21. Dempster M, Howell D, McCorry NK. Illness perceptions and coping in physical health conditions: A meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2015 Dec;79(6):506-13. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.10.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.09.2022/15.11.2022/19.11.2022

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.

Абросимов И.Н. https://orcid.org/0000-0003-1981-4170
Ялтонский В.М. https://orcid.org/0000-0003-3337-0123
Сирота Н.А. https://orcid.org/0000-0003-2736-9986
Лисицына Т.А. https://orcid.org/0000-0001-9437-406X
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

Предикторы отмены генно-инженерных биологических препаратов ввиду развития нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом

Кольцова Е.Н.[1], Лукина Г.В.[1,2], Шмидт Е.И.[3], Лыткина К.А.[4], Жиляев Е.В.[5,6,7]

[1]ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Москва; [4]ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3», Москва; [5]АО «Европейский Медицинский Центр», Москва; [6]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва; [7]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

[1]Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; [4]Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, 4; [5]Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35; [6]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [7]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита (РА) используется большое число генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), которые обладают высокой эффективностью. Однако, помимо эффективности, необходимо оценивать риск возникновения нежелательных явлений (НЯ) при их использовании.

***Цель** исследования – определить предикторы отмены ГИБП и тсБПВП из-за НЯ у пациентов с РА.*

***Пациенты и методы.** В исследование включен 661 пациент с РА, принимавший ГИБП и тсБПВП. Поиск предикторов отмены таргетной терапии ввиду НЯ проводился в два этапа. На первом этапе с помощью метода Каплана–Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую значимую однофакторную связь с длительностью удержания на терапии. На втором этапе значимые независимые показатели были получены путем пошагового отбора переменных в рамках многофакторной модели пропорционального риска по Коксу.*

***Результаты и обсуждение.** Наличие ревматоидных узелков ($p<0,001$), высокие дозы глюкокортикоидов (ГК; $p<0,001$), низкие дозы метотрексата (МТ; $p=0,009$) являются значимыми независимыми факторами увеличения риска отмены препаратов из-за развития НЯ. Используемый ГИБП/тсБПВП также значимо коррелировал с риском отмены терапии из-за НЯ. Относительно высокий риск прекращения лечения был отмечен у инфликсимаба (ИНФ) и цертолизумаба пэгола (ЦЗП). Отмена ИНФ была связана с возникновением инфузионных реакций и инфекционных осложнений, а ЦЗП – с инфекционными осложнениями.*

***Заключение.** Увеличение дозы МТ, уменьшение использования ГК могут способствовать предотвращению развития НЯ, приводящих к отмене ГИБП и тсБПВП. Выявлены существенные различия между ГИБП в отношении риска их отмены вследствие НЯ.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; таргетные иммуносупрессоры; нежелательные явления; инфекционные осложнения.*

Контакты:** Екатерина Николаевна Кольцова; **e.koltsova@mknc.ru

***Для ссылки:** Кольцова ЕН, Лукина ГВ, Шмидт ЕИ и др. Предикторы отмены генно-инженерных биологических препаратов ввиду развития нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(6):26–31. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-26-31*

Predictors of biologic disease modifying antirheumatic drugs withdrawal due to the development of adverse events in patients with rheumatoid arthritis

Koltsova E.N.[1], Lukina G.V.[1,2], Schmidt E.I.[3], Lytkina K.A.[4], Zhilyaev E.V.[5,6,7]

[1]A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow; [4]Hospital for war veterans №3, Moscow; [5]JSC European Medical Center, Moscow; [6]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [7]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

[1]86, Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]8, Leninskiy Prospect, Moscow 119049, Russia; [4]4, Startovaya Street, 129336 Moscow, Russia; [5]35, Shepkina Street, Moscow 129090, Russia; [6]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [7]1, Ostrivityanova Street, Moscow 117997, Russia

Currently, a large number of highly effective biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) are used for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). However, in addition to effectiveness, it is necessary to evaluate the risk of adverse events (AEs) when using them.

Objective: *to determine the predictors of bDMARDs and tsDMARDs discontinuation due to AEs in patients with RA.*

Patients and methods. *The study included 661 patients with RA who took bDMARDs and tsDMARDs. The search for predictors of targeted therapy discontinuation due to AEs was carried out in two stages. At the first stage, using the Kaplan-Meier method, we selected indicators that showed the greatest significant single-factor relationship with the duration of retention on therapy. At the second stage, significant independent indicators were obtained by iterative selection of variables within the multivariate proportional risk model according to Cox.*

Results and discussion. *The presence of rheumatoid nodules ($p<0.001$), high doses of glucocorticoids (GC; $p<0.001$), low doses of methotrexate (MT; $p=0.009$) are significant independent factors for increasing the risk of drugs discontinuation due to the development of AEs. The type of bDMARDs/tsDMARD used also significantly correlated with the risk of discontinuation of therapy due to AEs. A relatively high risk of treatment discontinuation was observed with infliximab (IFN) and certolizumab pegol (CZP). Cancellation of IFN was associated with the occurrence of infusion reactions and infectious complications, and CZP was associated with infectious complications.*

Conclusion. *An increase in the dose of MT and decrease in the use of GCs can help prevent the development of AEs leading to the abolition of biologics and tsDMARDs. Significant differences were found between bDMARDs in terms of the risk of their cancellation due to AEs.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; biologic disease modifying antirheumatic drugs; targeted immunosuppressive agents; adverse events; infectious complications.*

Contact: *Ekaterina Nikolaevna Koltsova;* ***e.koltsova@mknc.ru***

For reference: *Koltsova EN, Lukina GV, Schmidt EI, et al. Predictors of biologic disease modifying antirheumatic drugs withdrawal due to the development of adverse events in patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6): 26–31.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-26-31*

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита (РА) используется большое число генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). Однако выбор наиболее подходящего для пациента препарата остается сложной задачей. При назначении терапии необходимо оценивать не только эффективность лечения, но и риск возникновения нежелательных явлений (НЯ).

К наиболее значимым НЯ, связанным с применением ГИБП и тсБПВП, относят: инфекционные (ввиду иммуносупрессорного механизма действия этих препаратов); онкологические (из-за предполагаемого подавления этими препаратами противоопухолевого иммунитета); сердечно-сосудистые; аллергические реакции и реакции гиперчувствительности.

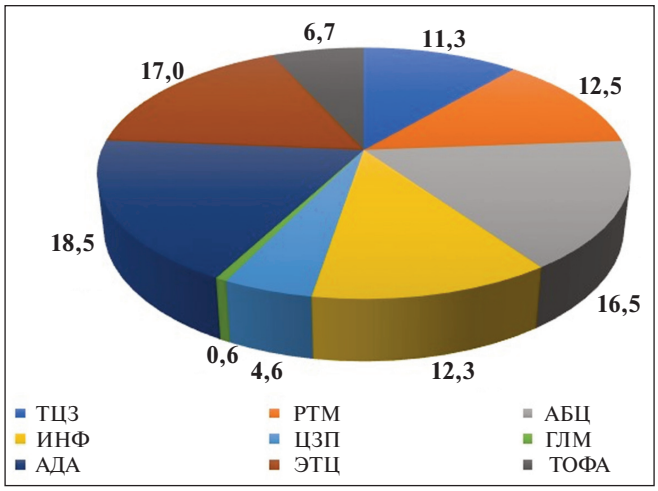
НЯ являются второй по частоте после неэффективности причиной прерывания лечения ГИБП и тсБПВП при РА [1]. У ряда ГИБП существуют специфические нежелательные реакции, например демиелинизирующие заболевания, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром, преимущественно индуцируемые ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНОα) [2]. Ввиду этого в ряде случаев риск развития НЯ играет решающую роль при выборе препарата. В связи с этим прогнозирование риска отмены препарата из-за НЯ следует считать важной частью процесса персонифицированного лечения пациентов с РА.

A.L. Smitten и соавт. [3] показано, что больные РА до назначения таргетных иммуносупрессоров имели примерно вдвое более высокий риск возникновения серьезных инфекций, чем в общей популяции. В структуре инфекционных осложнений при применении тсБПВП преобладали инфекции верхних и нижних дыхательных путей, за ними следовали поражение желудочно-кишечного тракта, сепсис, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, инфекции мочевыделительной системы [4, 5]. По данным ряда авторов, частота пневмоний, требующих госпитализации, составила 0,27±1,31 на 100 пациенто-лет [3, 6, 7].

Высокие показатели развития инфекционных заболеваний обусловливают активный поиск предикторов их развития. Было установлено, что в 10–17% случаев терапия иФНОα прекращается по причине развития НЯ [7]. Данные метаанализа 44 рандомизированных клинических исследований, проведенного T.L. Michaud и соавт. [8], также подтверждают более частую отмену иФНОα из-за НЯ по сравнению с плацебо или синтетическими БПВП: относительный риск (ОР) отмены составил 1,23 (95% доверительный интервал, ДИ 0,55–0,93). Риск серьезных инфекционных НЯ (СНЯ) при использовании иФНОα связан с длительностью их применения и наиболее высок в начале лечения. По данным британского регистра (BSRBR), серьезные инфекции чаще всего возникали в первые 90 дней терапии (ОР 4,6; 95% ДИ 1,8–11,9), риск сохранялся повышенным в течение 6 мес лечения (ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,6). Сходные результаты были получены при анализе шведского регистра ARTIS [9]. Связь между риском серьезных инфекций и длительностью применения препарата прослежена и для ритуксимаба (РТМ). Как показало исследование французского общества ревматологов, около половины тяжелых инфекционных заболеваний возникли в первые 3 мес после введения этого препарата [10–12]. Терапия цертолизумаба пэголом (ЦЗП) и инфликсимабом (ИНФ) ассоциировалась со значимым повышением риска СНЯ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,06–2,32) [12] и НЯ (ОР 1,55; 95% ДИ 1,01–2,35) [13].

В ряде наблюдательных исследований изучено влияние сопутствующих препаратов на риск развития серьезных инфекций. Так, в крупном когортном исследовании RECORD, проведенном в Италии, было отмечено, что при сопутствующем приеме метотрексата (МТ) риск госпитализации в связи с бактериальной инфекцией у больных РА, леченных иФНОα, был значительно ниже (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99), чем у пациентов, не получавших МТ [14, 15]. Однако, по данным M.A.A. Machado и соавт. [16], применение МТ, наоборот, увеличивало риск возникновения инфекционных НЯ на 19%.

Использование глюкокортикоидов (ГК) было связано с нарастанием риска госпитализаций по поводу инфекционных осложнений (ОР 1,09 на каждый 1 мг дозы; 95% ДИ



Частота применения ГИБП, %. ТЦЗ – тоцилизумаб; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб[1]
Frequency of bDMARDs use, %. ТЦЗ – tocilizumab; АДА – adalimumab; ЭТЦ – etanercept; АБЦ – abatacept; ГЛМ – golimumab

1,06–1,11) [14]. В другом исследовании прием ГК в дозе >7,5 мг (в пересчете на преднизолон) сопровождался увеличением риска инфекционных НЯ в 2,83 раза (95% ДИ 1,37–5,83) [16]. Негативный эффект ГК продемонстрирован и в других работах [17–19]. В исследовании J.A. Singh и соавт. [20] отмечено более чем 6-кратное возрастание риска нетуберкулезных оппортунистических инфекций при комбинированном лечении иФНОα и ГК в дозе >15 мг. Обнаружена связь между длительностью РА и риском отмены препаратов из-за НЯ [7].

Цель исследования – определение предикторов отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития НЯ у пациентов с РА.

Пациенты и методы. В исследование был включен 661 пациент с достоверным диагнозом РА, получавший лечение ГИБП и тсБПВП (тофацитиниб, ТОФА). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», протокол №8/2018 от 04.12 2018 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Частота применения ГИБП представлена на рисунке.

Среди лиц, включенных в исследование, преобладали женщины (85,8%), средний возраст пациентов составил 58,7±12,9 года, средняя длительность заболевания – 15,2±9,6 года, продолжительность лечения таргетными препаратами – 1365±1126 дней (табл. 1). Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ; 81,2%), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 49,0%), у 264 (40,0%) пациентов АЦЦП не исследовали (см. табл. 1).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США, 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±SD). Поиск предикторов отмены таргетной терапии ввиду НЯ проводился в два этапа. На первом этапе с помощью метода Каплана–Майера были

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр	Значение
Пол:	
женский	567 (85,8)
мужской	94 (14,2)
Начало заболевания:	
острое	321 (48,6)
постепенное	278 (42,0)
не уточнено	62 (9,4)
Средний возраст, годы, M±SD:	
на момент начала заболевания	43,0±13,0
на момент включения в исследование	58,7±12,9
АЦЦП:	
отсутствие	73 (11,0)
наличие	324 (49,0)
не исследованы	264 (40,0)
РФ:	
отсутствие	124 (18,8)
наличие	537 (81,2)
Рентгенологическая стадия:	
I	49 (7,4)
II	329 (49,8)
III	184 (27,8)
IV	99 (15,0)
Ревматоидные узелки:	
наличие	184 (27,8)
отсутствие	477 (72,2)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую значимую однофакторную связь с длительностью удержания на терапии. На втором этапе значимые независимые показатели были получены путем пошагового отбора переменных в рамках многофакторной модели пропорционального риска по Коксу.

Результаты. Проанализировано 146 случаев прекращения терапии ГИБП и тсБПВП по причине развития НЯ (табл. 2). Основную часть НЯ составили инфекционные заболевания – 35 (24%) случаев, на втором месте стояли аллергические реакции – 18 (12,3%). Также среди причин отмены терапии отмечены кожные реакции, поражение кроветворной системы, болезни печени и почек, аутоиммунные проявления. Летальный исход наступил у 4 (2,7%) пациентов.

Методом Каплана–Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую корреляцию со временем отмены препарата. К таким показателям были отнесены: проводимая терапия, пол, семейный статус, образование, социальный статус, события, связанные с дебютом заболевания (инфекции дыхательных путей, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, инфекции мочеполовой системы), температура, слабость, боль в спине (в дебюте заболевания и в последующем), серопозитивность по РФ, положительный титр АЦЦП, статус курения, доза и путь введения МТ, прием других БПВП, рентгенологическая стадия РА, наличие ревматоидных узелков, полиневропатия, утренняя скованность, масса тела, возраст.

[1]Цветной рисунок к этой статье см. на сайте журнала: mrj.ima-press.net

Таблица 2. НЯ, приведшие к отмене терапии ГИБП
Table 2. AEs leading to discontinuation of bDMARDs therapy

Группа НЯ	Проявления НЯ	Число пациентов, n (%)
Инфекции дыхательных путей	Пневмония, острый бронхит, ОРВИ, синусит, отит	17 (11,6)
Инфекции мягких тканей	Флегмона, бурсит, перипротезная инфекция	8 (5,5)
Обострение хронических вирусных инфекций	Опоясывающий герпес, хронический вирусный гепатит С, реактивация вируса простого герпеса	6 (4,1)
Туберкулез легких	–	1 (0,7)
Инфекции мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит, неуточненная инфекция мочевыделительной системы	3 (2,1)
Кожные реакции	Дерматит, экзема, сыпь, псориаз	24 (16,4)
Аллергические реакции	Ангионевротический отек, анафилактическая реакция	18 (12,3)
Инфузионные реакции	Анафилактическая реакция, артериальная гипотензия, гипертонический криз	12 (8,2)
Заболевания печени	Повышение уровня трансаминаз, лекарственно-индуцированный гепатит	7 (4,8)
Болезни почек	Нефропатия, повышение уровня креатинина	6 (4,1)
Поражение кроветворной системы	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения	8 (5,5)
Стоматит	Стоматит, афтозный стоматит, буллезный стоматит	3 (2,1)
Внесуставные проявления РА	Ревматоидные узелки	3 (2,1)
Аутоиммунные проявления	Волчаночноподобный синдром, полимиозит, алопеция, васкулит	5 (3,4)
Другие	Боль в груди, АГ, положительный диаскинтест, неспецифическое поражение легких, травма, дорсопатия, миалгия, ОИМ, сердечная недостаточность, амиотрофия, адентия, холецистит, онихомикоз, лимфома, ТЭЛА, тошнота	21 (14,4)
Летальный исход	–	4 (2,7)
Всего		146 (100)

Примечание. ОРВИ – острые репираторные вирусные инфекции; АГ – артериальная гипертензия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Полученные факторы были включены в модель пропорционального риска по Коксу. Отмечено, что уровень образования коррелировал с выживаемостью терапии (чем выше уровень образования, тем лучше удержание на терапии; p=0,022). У пациентов с кишечными симптомами (диарея, запор, боль в животе и др.) и с болью в спине в дебюте заболевания показатели удержания на терапии ГИБП и тсБПВП были хуже (p=0,002 и p=0,015 соответственно), а у больных, получавших МТ и гидроксихлорохин, – лучше (p=0,003 и p=0,001 соответственно). Пациенты с ревматоидными узелками имели наибольший риск отмены лечения (p<0,001). Длительная утренняя скованность и высокие дозы ГК ассоциировались с высоким риском отмены препарата (p=0,05), а высокие дозы МТ, наоборот, – с низким (p=0,009).

Далее были выделены значимые независимые предикторы риска отмены ГИБП и тсБПВП из-за НЯ (табл. 3). Среди них – наличие ревматоидных узелков (p<0,001), высокие дозы ГК (прямая корреляция: при увеличении значений факторного признака – дозы ГК – происходило увеличение значений результативности – отмена терапии ввиду НЯ; p<0,001), низкие дозы МТ (обратная связь: при увеличении значений факторного признака – дозы МТ – происходило уменьшение значений результативности – отмена терапии ввиду НЯ; p=0,009). Используемый таргетный препарат также имел значимую взаимосвязь с риском отмены терапии из-за НЯ: у ИНФ по сравнению с ЭТЦ ОР составил 6,46 (95% ДИ 3,62–11,52), у ЦЗП – 2,56 (95% ДИ 1,20–5,44), у АБЦ – 1,18 (95% ДИ 0,63–2,23), у АДА – 1,36 (95% ДИ 0,75–2,48), у РТМ – 0,54 (95% ДИ 0,26–1,16), у ТОФА – 0,45 (95% ДИ 0,15–1,35), у ТЦЗ – 0,75 (95% ДИ 0,36–1,55) (см. табл. 3). Во время статической обработки для сравнительной оценки препараты были распределены в алфавитном порядке, в связи с чем сравнение проводилось с ЭТЦ как с последним, стоящим в ряду. Относительно высокий риск прекращения приема ИНФ был обусловлен в большей степени возникновением инфузионных реакций и инфекционных осложнений, прекращение приема ЦЗП – инфекционными осложнениями.

В результате взаимонезависимыми достоверными предикторами риска отмены терапии из-за НЯ оказались: наличие

Таблица 3. Предикторы прекращения таргетной терапии из-за НЯ
Table 3. Predictors of discontinuation of targeted therapy due to AEs

Параметр	ОР (e^B)	95% ДИ для ОР (e^B)	p
Предиктор:			
доза ГК (в пересчете на преднизолон)	1,087	(1,046–1,129)	<0,001
ревматоидные узелки	1,433	(1,203–1,707)	<0,001
доза МТ	0,970	(0,948–0,992)	0,009
Таргетный препарат:			
АБЦ	1,187*	(0,632–2,230)	<0,001
АДА	1,364*	(0,749–2,483)	<0,001
ИНФ	6,467*	(3,629–11,525)	<0,001
РТМ	0,547*	(0,257–1,166)	<0,001
ТОФА	0,454*	(0,152–1,351)	<0,001
ТЦЗ	0,748*	(0,359–1,559)	<0,001
ЦЗП	2,561*	(1,206–5,440)	<0,001

*В сравнении с ЭТЦ.

ревматоидных узелков (p<0,001), увеличение дозы ГК (p<0,001), уменьшение дозы МТ (p=0,009), а также принимаемый препарат (ИНФ и ЦЗП). Повышение дозы ГК на каждый 1 мг увеличивало риск отмены терапии на 8,7%, а снижение дозы МТ на каждый 1 мг – на 3%.

Полученные данные были преобразованы в ***формулу для расчета риска отмены ГИБП и тсБПВП из-за НЯ:***
ОР отмены = ОР МТ$(e^B)^{\text{доза МТ}}$ × ОР ГК $(e^B)^{\text{доза ГК}}$ (в пересчете на ПЗ) × ОР РУ $(e^B)^{\text{наличие РУ}}$,

где ПЗ – преднизолон, РУ – ревматоидные узелки.

Например, минимальное расчетное значение ОР отмены ГИБП из-за НЯ при дозе МТ 25 мг/нед, отсутствии приема ГК и ревматоидных узелков будет равняться: $0{,}970^{25}\times1{,}087^{0}\times1{,}433^{0}=0{,}466$. Если предположить, что пациент с наличием ревматоидных узелков не получает МТ и принимает преднизолон 10 мг/сут, то максимальный расчетный ОР отмены ГИБП из-за НЯ составит: $0{,}970^{0}\times1{,}087^{10}\times1{,}433^{1}=3{,}25$.

В изучаемой когорте риск отмены ГИБП и тсБПВП можно считать средним (примерно равным 1), так как средняя доза МТ у пациентов, получающих препарат, равнялась 15 мг/нед, доза преднизолона – 6,25 мг/сут (среднее значение в когорте) и 72,1% больных не имели ревматоидных узелков.

Таким образом, данную формулу можно использовать для расчета возможного риска отмены ГИБП и тсБПВП у пациентов с РА для персонализации таргетной иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение. Основными НЯ, послужившими причиной отмены ГИБП и ТОФА в нашем исследовании, были инфекционные заболевания, аллергические реакции на введение препаратов, лекарственный гепатит, значимые изменения показателей крови, стоматит, что согласуется с причинами прекращения данной терапии в других исследованиях [21].

Отмечено, что прием ГК дозозависимо ассоциировался с вероятностью отмены препарата из-за НЯ. На связь ГК с инфекционными осложнениями указывалось ранее [20, 22]. Наибольшая вероятность отмены ГИБП по причине развития НЯ была установлена у ИНФ и ЦЗП [12, 13, 23]. По нашим данным, наибольший риск отмены лечения также наблюдался у пациентов, получавших ИНФ и ЦЗП.

Заключение. Применение ГИБП и тсБПВП сопряжено с риском развития НЯ. Выявление предикторов развития различных НЯ позволяет оценить риск их возникновения. Увеличение дозы МТ и уменьшение использования ГК способствуют предотвращению развития НЯ, связанных с ГИБП и тсБПВП. Выявленные существенные различия между ГИБП в отношении риска их отмены вследствие НЯ позволяют в каждом случае выбрать наиболее безопасный препарат.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Муравьева ЛА и др. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2018; 11(4):101-5.
[Murav'ev YuV, Gridneva GI, Murav'eva LA, et al. Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;11(4):101-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-101-105
2. Муравьев ЮВ. Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):531-4.
[Murav'ev YuV. What adverse reactions to biological agents are paradoxical? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):531-4. (In Russ.)].
3. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):387-93. Epub 2008 Feb 1.
4. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial program with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956. Epub 2012 Nov 7.
5. Quartuccio L. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *Journal of Advanced Research*. 2019;15:87-93.
6. Simon TA, Askling J, Lacaille D. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2): R67. doi: 10.1186/ar2984. Epub 2010 Apr 14.
7. Souto A, Maneiro JR, Gymez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):523-34.

doi: 10.1093/rheumatology/kev374. Epub 2015 Oct 21.
8. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014 Dec;127(12):1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012. Epub 2014 Jun 17.
9. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun; 76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708. Epub 2017 Mar 15.
10. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9): 2625-32. doi: 10.1002/art.27555.
11. Askling J, CM Fored, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1339-44. doi: 10.1136/ard.2006.062760. Epub 2007 Jan 29.
12. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):616-23. doi: 10.1136/ard.2010.137422. Epub 2010 Dec 21.
13. Singh JA, Wells GA, Christensen R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2): CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
14. Carrara G, Bortoluzzi A, Sakellariou G, et al. Risk of hospitalisation for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the RECord linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37(1):60-6. Epub 2018 Jul 18.
15. Iwanaga N, Arima K, Terada K, et al. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis.* 2017 Mar;20(3):346-52. doi: 10.1111/1756-185X.12348. Epub 2014 Apr 10.
16. Machado MAA, de Moura CS, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018 Mar 23;20(1):60. doi: 10.1186/s13075-018-1539-6.
17. Cecconi M, Ranza R, Titton DC, et al. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs-Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020 Mar;26(2):73-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000935.
18. Lampropoulos CE, Orfanos P, Bournia VK. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):216-24. Epub 2015 Feb 9.
19. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther.* 2015 Mar 23;17(1):74. doi: 10.1186/s13075-015-0583-8.
20. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015 Jul 18;386(9990):258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9. Epub 2015 May 11.
21. Canete JD, Hernandez MV, Sanmarti R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Sep;17(9):1089-103. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078. Epub 2017 Jul 17.
22. Leon L, Gomez A, Vadillo C. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jan-Feb; 36(1):29-35. Epub 2017 Jun 6.
23. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):354-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. Epub 2013 Nov 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.09.2022/17.11.2022/20.11.2022

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.

Кольцова Е.Н. https://orcid.org/0000-0002-5202-4878
Лукина Г.В. https://orcid.org/0000-0001-7958-5926
Шмидт Е.И. https://orcid.org/0000-0001-8814-9704
Лыткина К.А. https://orcid.org/0000-0001-9647-7492
Жиляев Е.В. https://orcid.org/0000-0002-9443-1164

Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики)

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

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

Оценка причин отмены терапии ингибиторами Янус-киназ (иJAK) может дать ключ к более эффективному их применению.
***Цель** исследования – анализ выживаемости терапии тофацитинибом (ТОФА) и причин его отмены при ревматоидном артрите (РА) в реальной клинической практике.*
***Пациенты и методы.** В исследование включено 30 взрослых пациентов с РА, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2018 по 2020 г. для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также иJAK. Пациенты оставались под наблюдением в течение 3 лет или до момента прекращения лечения ТОФА, в зависимости от того, какое событие наступало раньше.*
***Результаты и обсуждение.** В качестве первой линии терапии ТОФА был назначен 3 пациентам. У всех этих пациентов препарат был отменен по следующим причинам: недостаточная эффективность (НЭ) после 2 полных лет лечения; нежелательная реакция (НР); административные причины (АП), т. е. невозможность продолжать терапию в связи с отсутствием обеспечения препаратом по месту жительства. В качестве второй линии терапии ТОФА получали 11 больных, у 8 из них лечение было прервано: у 4 – из-за НЭ, у 3 – из-за НР (кожная аллергия) и у 1 – по АП через год после его начала. В качестве третьей линии терапии ТОФА был назначен 9 больным, у 2 из них препарат был отменен в связи с НЭ и у 3 – в связи с НР (аллергический дерматит – у 2, диспепсия – у 1). Еще 1 пациентка отказалась от лечения из-за запланированной беременности. В качестве четвертой линии терапии ТОФА получали 6 больных, 5 из них (83,3%) продолжали его прием более 3 лет. У 1 пациентки ТОФА был отменен через 1 мес в связи с впервые появившимися сухим кашлем и одышкой. Еще у 1 больного, которому ТОФА был назначен в пятой линии терапии, лечение было прекращено из-за НР (рецидивирующий Herpes zoster).*
***Заключение.** Как показали результаты исследования, связи между частотой возникновения НР или НЭ и клинико-демографическими показателями, а также частотой отмены ТОФА и линией терапии не выявлено. В то же время наименьшая длительность удержания на терапии ТОФА отмечена в случае его назначения в качестве препарата первой линии.*

***Ключевые слова:** тофацитиниб; выживаемость терапии; удержание на терапии; ревматоидный артрит; причины отмены терапии.*
Контакты:** Галина Игоревна Гриднева; **gigridneva@mail.ru
***Для ссылки:** Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики). Современная ревматология. 2022;16(6):32–37. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-32-37*

Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data)

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

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

Evaluation of the reasons for discontinuation of therapy with Janus kinase inhibitors (JAKi) may provide a clue to their more effective use.
***Objective:** to analyze the survival of tofacitinib (TOFA) therapy and the reasons for its discontinuation in rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.*
***Patients and methods.** The study included 30 adult patients with RA hospitalized to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2018 to 2020 for the biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or JAKi treatment. Patients were followed up for 3 years or until treatment with TOFA was discontinued, whichever occurred first.*
***Results and discussion.** TOFA was prescribed as the first line therapy in 3 patients. In all these patients, the drug was discontinued for the following reasons: insufficient efficacy (IE) after 2 full years of treatment; adverse reaction (AR); administrative reasons (AdR), i.e. the inability to continue therapy due to the lack of drug supply at the place of residence. 11 patients received TOFA as the second line therapy, in 8 of them the treatment was interrupted: in 4 due to IE, in 3 due to AR (skin allergy) and in 1 due to AdR one year after its initiation. TOFA was prescribed as a third line therapy in 9 patients, in 2 of them the drug was discontinued due to IE and in 3 due to AR (allergic dermatitis in 2, dyspepsia in 1). Another 1 patient refused treatment due to a planned pregnancy. 6 patients received TOFA as the fourth line therapy, 5 of them (83.3%) continued to receive it for more than 3 years. In 1 patient, TOFA was discontinued after 1 month due to the dry cough and shortness of breath onset. In another 1 patient who was prescribed TOFA as the fifth line therapy, treatment was discontinued due to AR (recurrent Herpes zoster).*

Conclusion. *As the results of the study show, no relationship was found between the incidence of AR or IE and clinical and demographic indicators, as well as the frequency of TOFA withdrawal and the line of therapy. At the same time, the shortest duration of retention on TOFA therapy was noted when it was prescribed as a first-line drug.*

Keywords: *tofacitinib; therapy survival; retention on therapy; rheumatoid arthritis; reasons for discontinuation of therapy.*
Contact: *Galina Igorevna Gridneva;* ***gigridneva@mail.ru***
For reference: *Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):32–37.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-32-37*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которым страдают около 18 млн человек во всем мире [1]. Как правило, в качестве первой линии терапии РА выступают синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). В случае их недостаточной эффективности действующие руководства по лечению этого заболевания рекомендуют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα) или таргетные сБПВП, такие как ингибиторы Янус-киназ (иJAK) [2, 3].

Основной причиной назначения ГИБП является недостаточная эффективность (НЭ) первой линии терапии – сБПВП. По данным на 2018 г., в России в генно-инженерной биологической терапии нуждался каждый 4–7-й пациент с воспалительными заболеваниями суставов, при этом около 65% из них ее не получили [4]. Таким образом, социально-экономическое бремя и цена неверного прогнозирования ответа на лечение тем или иным ГИБП чрезвычайно высоки.

Тофацитиниб (ТОФА) – иJAK, зарегистрированный для лечения ряда ревматических заболеваний, в том числе РА. Эффективность и безопасность ТОФА в дозе 10 или 20 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с сБПВП, преимущественно метотрексатом (МТ), у пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени были продемонстрированы в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II–IV фазы [5–16] продолжительностью до 24 мес, а также в долгосрочных расширенных исследованиях (long-term extension study, LTE) с наблюдением до 114 мес [17–20].

Выживаемость терапии (drug survival) определяется как время от начала генно-инженерной биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, включая переход на другой ГИБП. Это интегральная характеристика препарата, отражающая его эффективность, переносимость и общую приемлемость для пациента и врача [21]. Выживаемость терапии не может быть изучена в РКИ из-за их дизайна. Однако этот показатель часто применяется в реальной клинической практике или в наблюдательных исследованиях. Оценка выживаемости терапии, безусловно, важна для определения места того или иного препарата в клинической практике, а также для долгосрочного планирования потребности в препаратах различных популяций пациентов. Анализ причин отмен ГИБП может дать ключ к более эффективному их применению [22]. Это утверждение распространяется и на лечение иJAK. В данной статье использованы как равные термины «выживаемость терапии» и «удержание на терапии».

Сложность подбора терапии, порой весьма ограниченная доступность ревматологической помощи, высокая стоимость инновационных препаратов диктуют необходимость тщательного планирования курса лечения в каждом случае.

Продолжительность приема препарата зависит в основном от эффективности лечения, развития нежелательных реакций (НР), скорости достижения ремиссии и устойчивости достигнутого эффекта. Решение больных об отмене препарата с целью планирования беременности, на наш взгляд, целесообразно рассматривать в качестве маркера стойкого положительного эффекта.

Цель исследования – анализ выживаемости терапии ТОФА и причин его отмены в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включено 30 пациентов старше 18 лет с диагнозом РА, удовлетворявших критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2018 по 2020 г. для назначения ГИБП или иJAK. Все больные имели высокую активность заболевания, несмотря на терапию сБПВП.

При поступлении в стационар всеми участниками исследования было подписано информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Выбор препарата в каждом случае зависел как от клинической формы РА, так и от административных причин (АП). Пациенты были разделены по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ: 18 лет – 44 года, 45–59 лет и 60 лет – 74 года. У пациентов имелись следующие клинические формы РА: серопозитивный или серонегативный по ревматоидному фактору (РФ); с внесуставными проявлениями; болезнь Стилла взрослых; с ювенильным началом. Причинами отмены ТОФА были: НЭ, НР, АП и планирование беременности. Под АП подразумевалась невозможность продолжения терапии ГИБП вследствие отсутствия обеспечения им по месту жительства. Терапия сБПВП включала применение МТ, лефлуномида и сульфасалазина в виде монотерапии или комбинации с другими сБПВП. Пациенты оставались под наблюдением в течение 3 лет или до момента прекращения лечения ТОФА, в зависимости от того, какое событие наступало раньше. Перед назначением ТОФА все пациенты были обследованы для исключения латентной туберкулезной инфекции, вирусного гепатита В и С, ВИЧ.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программных пакетов Microsoft Exel и Statistica 10 с использованием общепринятых методов параметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ). Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Среди больных, включенных в исследование, преобладали молодые женщины, позитивные по РФ, получавшие сБПВП и глюкокортикоиды (ГК) с НЭ (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
женщины	27 (90)
мужчины	3 (10)
Возраст, годы, n (%):	
18–44	17 (56,7)
45–59	7 (23,3)
60–74	6 (20,0)
Возраст, годы, M±σ	43,06±13,68
Средняя длительность заболевания, годы, M±δ	13,04±9,22
Клинические формы РА, n (%):	
позитивный по РФ	15 (50)
негативный по РФ	4 (13,3)
с внесуставными проявлениями	8 (26,7)
болезнь Стилла взрослых	1 (3,3)
с ювенильным началом	2 (6,7)
Терапия, n (%):	
сБПВП	25 (83,3)
без сБПВП	5 (16,7)
ГК	21 (70)
без ГК	9 (30)
DAS28, M±σ	5,87±0,68

В качестве первой линии терапии ТОФА был назначен 3 пациентам, второй линии – 11, третьей линии – 9, четвертой линии – 6 и пятой линии – 1.

Причинами прекращения лечения ТОФА в первой линии терапии были: НЭ, зафиксированная у 1 пациента после 2 полных лет лечения; НР – *Herpes zoster*, развившийся у 1 больного в течение 1-го года применения препарата; АП – также в 1 случае вскоре после начала лечения.

Во второй линии терапии ТОФА был отменен у 8 больных, у 4 из них в связи с НЭ, зарегистрированной в среднем через 0,9 [0,6; 1,75] года; у 3 – из-за НР (кожная аллергия), появившихся в течение 1-го года терапии, и у 1 – по АП через год после начала лечения и нескольких попыток продолжить его в непрерывном режиме. Остальные 3 больных данной группы продолжали лечение ТОФА более 3 лет с удовлетворительным эффектом.

В третьей линии терапии только 3 (33,3%) пациента получали лечение ТОФА на протяжении всего наблюдения. У 6 больных препарат был отменен: у 2 – на 2-м году регулярного приема по причине НЭ; у 3 – в течение 1-го года из-за НР (2 случая аллергического дерматита и 1 случай продолжительной диспепсии) и у 1 – в связи с запланированной беременностью.

В четвертой линии терапии 5 (83,3%) из 6 больных продолжали прием ТОФА более 3 лет. Лишь у 1 пациентки препарат был отменен через месяц после назначения в связи с впервые появившимися сухим кашлем и одышкой на фоне лечения.

У 1 пациента, получавшего ТОФА в качестве пятой линии терапии, лечение было прекращено через 10 мес в связи с НР (рецидивирующий *Herpes zoster*).

Корреляционный анализ не выявил связи между частотой возникновения НР или НЭ и клинико-демографическими показателями (пол, возраст, клиническая форма РА, длительность РА, прием сБПВП и/или ГК).

Обсуждение. Исследование имело некоторые ограничения, которые могли повлиять на его результаты. В первую очередь, это небольшая выборка больных, представленная преимущественно молодыми женщинами. Тем не менее полученные нами результаты можно с определенной долей уверенности считать отражающими картину реальной клинической практики, так как пожилым больным иJAK назначают с осторожностью с учетом более высокого риска развития НР [23].

Обращает на себя внимание спектр причин, вызвавших отмену ТОФА. При назначении этого препарата в качестве первой, второй и третьей линий терапии лечение было прекращено у каждого 3-го пациента вследствие НЭ, в большинстве случаев через год и более после его начала. В то же время больные, получавшие ТОФА в качестве четвертой и пятой линий терапии, в случае отсутствия НР продолжали лечение более 3 лет. Специфическая для иJAK НР – рецидивирующий *Herpes zoster* – стала причиной отмены ТОФА в 6,7% случаев. При этом все НР развились в течение 1-го года терапии.

Современные реалии отечественной ревматологической практики таковы, что по АП лечение ГИБП и тсБПВП прекращают 17% больных и именно отсутствие преемственности в терапии стоит на 3-м месте среди всех причин ее прерывания [24]. В нашей работе 10% больных не смогли продолжить лечение именно из-за АП.

Большой интерес представляет сопоставление полученных нами результатов с данными национальных регистров и долгосрочных наблюдений, которые приближают нас к пониманию ситуации в реальной клинической практике. Так, данные настоящего исследования частично перекликаются с опубликованными в 2020 г. результатами анализа общероссийского регистра ОРЕЛ (наши пациенты не были включены в указанный регистр) [25]. В этот регистр вошло 347 пациентов с РА, получавших ТОФА, из них 286 (82%) женщин, медиана длительности заболевания на момент назначения препарата составляла 8 лет. До начала терапии ТОФА у 64,5% больных наблюдалась высокая активность заболевания по DAS28, у 28,4% – умеренная. В качестве первой линии терапии ТОФА использовали 216 (62,6%) пациентов, в качестве второй линии – 76 (22%). В 19,6% случаев лечение ТОФА было начато в связи с НЭ или плохой переносимостью иФНОα, в 7,8% – ритуксимаба, в 4,3% – тоцилизумаба и в 5,2% – абатацепта. Результаты динамического наблюдения длительностью более 1 года были доступны у 138 больных. У 53 (35,8%) пациентов ТОФА был отменен по АП, у 34 (23,0%) – из-за НР, у 20 (13,5%) – из-за НЭ, у 3 (2,1%) – по причине развития стойкой ремиссии, у 2 (1,4%) – в связи с наступлением или планированием беременности и у 42 (28,4%) – по другим причинам (у некоторых пациентов зарегистрирована более чем одна причина отмены). Выживаемость терапии и профиль безопасности ТОФА в целом не отличались от соответствующих показателей для ГИБП [25].

Выживаемость терапии ТОФА в рамках РКИ наглядно представлена J.E. Pope и соавт. [20], которые объединили результаты двух LTE. В анализ вошли данные 4967 пациентов, получавших лечение ТОФА в среднем 3,5 года, максимальная продолжительность терапии составила 9,4 года. Медиана лекарственной выживаемости (95% доверительный интервал) –

Таблица 2. Выживаемость терапии ТОФА
Table 2. Survival of TOFA therapy

Показатель	Настоящее исследование (n=30)	Регистр ОРЕЛ (n=347)	J.E. Pope и соавт. [20] (n=4967)	P. Bird и соавт. [26] (n=650)	K. Ebina и соавт. [28] (n=193)
Отмена из-за АП	3 (10)	53 (35,8)			14 (7,2)
Отмена из-за НЭ	7 (22,5)	20 (13,5)	353 (7,1)	176 (27)	43 (22,3)
Отмена из-за НР	9 (29)	34 (23,0)	2344 (47,2)	81 (12)	26 (13,3)
Выживаемость терапии >3 лет	11 (37)		2454 (49,4)	135(25)	
ТОФА, первая линия терапии	3 (10)	216 (62,6)			
Отмена из-за НЭ	1 (33)				
Отмена из-за НР	1 (33)				
Отмена из-за АП	1 (33)				
ТОФА, вторая линия терапии	11 (35)	76 (22)			
Отмена из-за НЭ	4 (36)				
Отмена из-за НР	3 (27)				
Отмена из-за АП	1 (3)				
Время до отмены, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,6; 1,75]				
Удержание на терапии >3 лет	3 (27)				
ТОФА, третья линия терапии	9 (29)	28 (8,1)			
Отмена из-за НЭ	2 (22)				
Отмена из-за НР	3 (33)				
Отмена из-за АП	1 (11)				
Время до отмены	<1 года				
Удержание на терапии >3 лет	3 (33)				
ТОФА, четвертая линия терапии	6 (20)				
Отмена из-за НР	1 (17)				
Удержание на терапии >3 лет	5 (83,3)				
ТОФА, пятая линия терапии	1 (100)				
Отмена из-за НР	1 (100)				

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

4,9 [4,7; 5,1] года, а 2- и 5-летняя выживаемость терапии – 75,5 и 49,4% соответственно. Медиана длительности удержания на терапии была одинаковой в группах, получавших ТОФА в дозе 10 и 20 мг/сут, и оказалась несколько выше при монотерапии по сравнению с комбинированным лечением. У 50,7% пациентов прием ТОФА был прекращен, в том числе у 47,2% из-за НР и у 7,1% из-за отсутствия/потери эффективности. Повышенный риск отмены был связан с наличием сахарного диабета (до назначения ТОФА), артериальной гипертензии, с отрицательными тестами на антитела к циклическому цитруллиновому пептиду и РФ и неудовлетворительным ответом на иФНОα.

В австралийский регистр OPAL-QUMI было включено 1950 пациентов с РА, из которых 1300 получали ГИБП, а 650 – ТОФА [26]. Длительность наблюдения составила минимум 1 год. Наиболее частыми причинами прекращения лечения в группах ГИБП и ТОФА были: завершение курса терапии – у 429 (33%) и 135 (25%), отсутствие эффективности – у 281 (22%) и 113 (17%), вторичная НЭ – у 213 (16%) и 63 (10%) и НР – у 211 (16%) и 81 (12%) пациентов соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах была сходной – 33,8 и 34,2 мес, или 2,81 и 2,85 года.

По данным швейцарского регистра, который содержит данные более 2000 пациентов, применявших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения при использовании иФНОα был выше, чем при назначении ТОФА (отношение шансов – 1,27; p=0,03) [27]. Период наблюдения составил 3 года. Время удержания на терапии ТОФА достигало 25 [19; 30] мес и превышало таковое для абатацепта и ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 6 (19 [17; 22] мес), иФНОα (17 [15; 18] мес). Резистентность к иФНОα в анамнезе ассоциировалась с НЭ ТОФА [27].

Результаты LTE дают ценную информацию о выживаемости терапии ТОФА как в комбинации с МТ (или другими сБПВП), так и в виде монотерапии у пациентов с РА по сравнению с ГИБП. Так, J. Wollenhaupt и соавт. [19], суммировав данные больных, которые были включены в клинические исследования I, II или III фаз с продолжительностью наблюдений по безопасности более 60 мес и по эффективности до 48 мес, показали, что в течение 5963 пациенто-лет средняя (максимальная) продолжительность лечения составила 531 (максимум 1844) день, т. е. 1,45 (максимум 5,05) года; терапия была прекращена в 20,8% случаев в течение 60 мес.

Группа японских ученых представила результаты многоцентрового открытого долгосрочного расширенного исследования, в которое были включены пациенты, принимавшие участие в РКИ II или III фазы. Всего лечение ТОФА получили 486 больных, из них 308 завершили исследование. Медиана продолжительности терапии составила 1185 [5; 2016] дней. У 476 (97,9%) пациентов наблюдались НР, из которых 97,8% были легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми НР являлись назофарингит (n=293, 60,3%) и *Herpes zoster* (n=94, 19,3%). Интересно, что из 99 больных, продолжавших лечение свыше 48 мес, только у 7 (7,1%) оно было прекращено из-за НР [17].

K. Ebina и соавт. [28] провели многоцентровое ретроспективное 24-недельное исследование, направленное на выявление факторов, влияющих на удержание на терапии иJAK пациентов с РА, преимущественно женщин (80,6%), средний возраст которых составил 60,5 года. Проанализированы данные 193 больных, из которых 185 исходно получали ТОФА, а 8 были переключены с барицитиниба на ТОФА. В 22,3% наблюдений лечение было прекращено из-за НЭ, в 13,3% – из-за «токсических» НР (инфекция, кожная или системная реакция и другие токсические явления, включая гематологические, легочные, почечные, сердечно-сосудистые осложнения и злокачественные новообразования), в 7,2% – по другим причинам (предпочтения пациента, смена лечебного учреждения, планирование беременности и т. д.). Наличие в анамнезе НЭ и опыта лечения иИЛ6 значительно увеличивало риск прекращения лечения иJAK из-за НЭ (p=0,020). Пожилой возраст (≥75 лет; p=0,028), использование ГК ≥5 мг/сут (p=0,017) и женский пол (p=0,041) существенно повышали риск отмены терапии по причине развития токсических НР. Количество предыдущих ГИБП или иJAK, как и использование МТ, не ассоциировалось с завершением лечения.

Сравнение полученных нами результатов с ранее опубликованными данными приведено в табл. 2. Как видно из табл. 2, в ряде случаев данные настоящего исследования и зарубежных работ совпадают. Подобный анализ имеет ограничения из-за малой выборкой нашей когорты больных, при этом он дает возможность оценить выживаемость терапии ТОФА, который был назначен в качестве первой – четвертой линии лечения. По нашим данным, наименьшая длительность удержания на терапии отмечена при применении ТОФА в первой линии, при использовании его во второй – четвертой линии 3-летняя выживаемость лечения нарастала.

Заключение. В реальной клинической практике ТОФА назначается после ГИБП, преимущественно в качестве второй и последующих линий терапии. Связи между частотой возникновения НР или НЭ и клинико-демографическими показателями, а также частотой отмены и линией терапии в нашем исследовании не выявлено. Однако наименьшая длительность удержания на терапии отмечена в случае применения ТОФА в качестве препарата первой линии. Изучение выживаемости терапии иJAK в реальной клинической практике на более крупных когортах является задачей будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions
2. Singh JA, Saag KG, Bridges JSL, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
4. Лила АМ, Древаль 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
5. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567.
6. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Aug;63(8):1150-8. doi: 10.1002/acr.20494.
7. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):617-29. doi: 10.1002/art.33383.
8. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419. Epub 2011 Oct 17.
9. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
10. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
11. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
12. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Aug 20;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
13. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816.
14. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2377–86. 10.1056/NEJMoa1310476
15. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul;25(4):514-21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875.
16. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):457-68. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16.
17. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 28;18:34. doi: 10.1186/s13075-016-0932-2.
18. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al.

Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 5; 21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
19. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014 May;41(5): 837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683. Epub 2014 Apr 1.
20. Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years. *ACR Open Rheumatol.* 2019 Mar 28;1(2):73-82. doi: 10.1002/acr2.1010. eCollection 2019 Apr.
21. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical Response, Drug Survival and Predictors Thereof Among 548 Patients With Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor and Inhibitor Therapy. Results From Danish Nationwide Registry. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
22. Лыткина КА, Лукина ГВ, Кольцова ЕН и др. Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориатическим артритом. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;11(II):86-9. [Lytkina KA, Lukina GV, Kol'tsova EN, et al. Survival of biological therapy in patients with psoriatic arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2019;11(II):86-9. (In Russ.)].
23. Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL, et al. Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open.* 2022 Feb;8(1):e002236. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002236.
24. Аронова ЕС, Лукина ГВ, Глухова СИ и др. Выживаемость при генно-инженерной биологической терапии у бионаивных больных ревматоидным артритом: данные ретроспективного 12-месячного наблюдения. Терапевтический архив. 2020;92(5): 39-45. [Aronova ES, Lukina GV, Glukhova SI, et al. Survival in genetically engineered biological therapy in bio-naive patients with rheumatoid arthritis: data from a retrospective 12-month follow-up. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(5): 39-45. (In Russ.)].
25. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2020; 58(3):262-7. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, et al. Analysis of the results of therapy with tofacitinib in real clinical practice (according to the All-Russian Register of patients with arthritis EAGLE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(3):262-7. (In Russ.)].
26. Bird P, Littlejohn G, Butche B, et al. Real-world evaluation of effectiveness, persistence, and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia. *Clin Rheumatol.* 2020 Sep;39(9):2545-51. doi: 10.1007/s10067-020-05021-7. Epub 2020 Mar 10.
27. Finckh A, Tellenbach C, Herzog L, et al; physicians and patients of the SCQM. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. *RMD Open.* 2020 May; 6(1):e001174. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001174.
28. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep.* 2022 Jan 7; 12(1):134. doi: 10.1038/s41598-021-04075-0.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.05.2022/9.08.2022/12.08.2022

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.

Гриднева Г.И. https://orcid.org/0000-0002-0928-3911
Аронова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-1833-5357
Белов Б.С. https://orcid.org/0000-0001-7091-2054

Pregnancy Outcomes and Contraceptive Use in Women with Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study

Dr. Lobaba Basim Mohammed Salih, Prof. Dr. Nizar Abdulalateef Jasim

Department of Rheumatology, Baghdad Medical City Complex, Ministry of Health and Environment, Baghdad, Iraq
Baghdad, Iraq, 10047

Background. *Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic autoimmune disorder that has a female predominance and commonly affects women of childbearing age. It is shown to remit during pregnancy in most studies and improve in about half of the patients when assessed with objective disease activity measures.*

Objective *– to assess the pregnancy outcomes in women with RA prior and after the diagnosis and compare them with those in women with no chronic illness, to evaluate contraceptive practices and contraceptive method efficacy with the use of concomitant rheumatic medications (methotrexate, leflunomide).*

Patients and Methods. *Female patients diagnosed with RA according to ACR/EULAR 2010 classification criteria were compared with apparently healthy female controls matching in age in this case-control study. Data were collected by questionnaires and interviews. The questionnaires included demographic data and pregnancy outcomes, mode of delivery, contraceptive methods used by patients against the background of methotrexate and leflunomide therapy.*

Results and discussion. *One hundred patients with RA were included. The mean age of the patients and controls was 38.4±5.1 and 36.7±4.5 years, respectively. The live births significantly decreased in female patients with RA compared to the controls and the period before the diagnosis (p=0.01, p=0.002, respectively). Caesarean section frequency was higher in the control group compared to patients with RA (p=0.001). But in patients with RA, frequency of caesarean section increased after the diagnosis (p=0.021). Frequency of unplanned pregnancy significantly decreased after the diagnosis of RA compared to the period before the diagnosis (p<0.001). About 75.4% of patients had the desired number of children in their family before the diagnosis, and 24.6% feared the effect of RA on themselves and their children. 81% of 100 women with RA used methotrexate, 43.2% of them received rheumatological consultation regarding the contraceptive methods, and 56.8% did not. 30.86% of patients treated with methotrexate used ineffective contraceptive methods, 27.16% – long-acting reversible methods, 14.81% – effective contraceptive methods, and 24.69% did not use any contraceptive methods. 19% of RA patients used leflunomide, and 73.7% of them received rheumatological consultation regarding the type of contraceptive methods, 36.84% used effective methods of contraception, 31.58% – long-acting reversible methods, 15.79% – ineffective contraceptive methods and 15.79% did not use any contraceptive methods.*

Conclusion. *There is a decrease in live births and an increase in preterm birth frequency as well as caesarean sections in Iraqi female patients with RA. There is lack of knowledge about the importance of contraceptive methods efficacy in relation to teratogenic medications (methotrexate, and leflunomide).*

Keywords: *rheumatoid arthritis; leflunomide; methotrexate; tumor necrosis; factor-alpha.*
Contact: *Lobaba Basim Mohammed Salih;* ***alig24624@gmail.com***
For reference: *Lobaba Basim Mohammed Salih, Nizar Abdulalateef Jasim. Pregnancy Outcomes and Contraceptive Use in Women with Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):38–42.*
DOI: *10.14412/1996-7012-2022-6-38-42*

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease that has a characteristic pattern of bone and joint involvement resulting in destructive deformities and multiple extra-articular manifestations that lead to severe disability and increased mortality [1]. RA was observed in 1% of population samples in Iraq. It predominantly affects women (female:male ratio is 3:1) [2]. The peak of RA onset is in the fourth – fifth decade of life for women and in the sixth – eighth decade for men [3].

Conceiving a child is a major life event. RA is one of the most common chronic inflammatory joint diseases that affect women of childbearing age; about one third of women with RA experience fertility problems and have a prolonged time to pregnancy [4]. A study done in 2018 showed that 60% of pregnant women with RA improved during pregnancy and 46.7% flared up post-partum [5].

Family planning is particularly important for women with rheumatic diseases. Well-controlled disease at the time of conception has been associated with better outcomes (e.g., normal birth weight and term deliveries), whereas poorly controlled disease at conception increases the risk of intrauterine growth restriction, caesarean section, preeclampsia, and fetal loss among pregnant women [6].

Given these considerations, in 2014, the American College of Rheumatology (ACR) published information for female patients that included the ollowing recommendations: women should receive risk counseling from their physician if contemplating pregnancy, rheumatic disease should be controlled for at least 3–6 months before conception, and any medication changes should be discussed in advance with a rheumatologist [7].

Patients and Methods

Study design, setting and time of study. Female patients diagnosed with RA according to the 2010 ACR / European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) RA classification criteria, or diagnosed previously according to the ACR revised criteria of RA 1987 with a history of at least one pregnancy were included in the study of pregnancy outcomes. Age-matched healthy controls with at least one pregnancy were selected from

outpatients and inpatients in the wards of Rheumatology Unit / Baghdad Teaching Hospital.

Patients were selected for a contraceptive study group, and their data on contraceptive practices were analyzed in relation to RA medications used (methotrexate, leflunomide). This study was carried out from December 2019 to July 2020.

Ethical issue, approval and official permission. Prior to the collection of data, an informed consent from each of the participants was obtained after explaining the aim of study and ensuring privacy of the data. This study was approved by Iraqi BOARD for medical specialties with ethical approval №100 dated 02 January 2020.

Inclusion criteria. Female patients diagnosed with RA aged between 16–49 years with a history of at least one pregnancy.

Exclusion criteria for the contraceptive study group:

1. Pregnancy.
2. Trying to conceive.
3. Menopause.
4. Hysterectomy.
5. Systemic illness (diabetes, hypertension, hypothyroidism, others).

Data collection. Data regarding pregnancy outcomes were collected using an interviewer-administered questionnaire for the patients' group and the control group while data regarding contraceptive practices in relation to the concomitant use of methotrexate and leflunomide were collected using an interviewer-administered questionnaire for the patients' group.

Definitions used *[8]:*

Fetal loss: total number of still births, spontaneous abortions, ectopic pregnancy.

Still birth: was defined as birth of an infant that has died in utero after 28 weeks of gestation.

Miscarriage: when pregnancy loss occurred before 28 weeks of gestation.

Full term delivery: labor after completing 42 weeks of gestation.

Preterm delivery: labor occurring after completing 37 weeks of gestation.

Contraceptive methods evaluation [9]. The patients were asked about the use methotrexate or leflunomide, or both of them; they were also asked if they had discussed contraceptive methods with a rheumatologist, and about current contraceptive methods.

Contraceptive methods were grouped into the following effectiveness categories as defined by the Centers for Disease Control and Prevention:

1. Highly effective methods including surgical methods (tubal ligation, vasectomy).
2. Long-acting reversible contraceptive methods (intrauterine devices and implants).
3. Effective methods (oral contraceptive pills and other hormonal methods – patches, rings, depot medroxyprogesterone).
4. Ineffective methods (barrier methods, rhythm methods, withdrawal).

Patients were considered not to be using any contraception if they did not report using any of the above methods. Our primary outcomes of interest were: contraceptive methods used by patients in relation to current medications (methotrexate, leflunomide); the effect of educational level on contraceptive methods (primary school, high school, university degree), and if a patient received a rheumatologist's consultation.

Statistical Analysis. Statistical package for the social sciences (SPSS) version 23 was used for data entry and analysis, mean and standard deviation were used to express the numerical data while frequency and percentages were used to express the categorical data. Appropriate tests, independent Student's t-test, chi-square test (if Fischer's exact test was not applicable). P value less than 0.05 was considered significant.

Results

This study included 100 Iraqi female patients with RA. The mean age at the time of the study entry was 39.5±6.7 years, the mean body mass index (BMI) was 26.4±3.2 kg/m^2, 59% only finished primary school, 29% – high school, and 12% had a university degree. Thirty-nine out of 100 patients with RA who continued to get pregnant after the diagnosis were compared with 39 healthy controls. The mean age of RA patients at the time of the study was 38.4±5.1 years, that of the control group was 36.7±4.5 years (p=0.123), this difference was not statistically significant. There was no statistically significant difference regarding BMI between the two groups (p=0.9). As for the educational level of the two groups, there was a statistically significant difference (p=0.002) as shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of the studied groups

Variables	Groups		p
	Patients (n=39)	Controls (n=39)	
Age, years, M±SD	38.4±5,1	36.7±4.5	0.123
BMI, kg/m^2, M±SD	28.9±5.9	28.8±5.5	0.939
Educational level, %:			
Primary school	69.2	51.3	0.002
High school	28.2	15.4	
University degree	2.6	33.3	

Note: BMI – Body mass index; SD – Standard deviation.

Pregnancy outcomes

Pregnancy outcomes in women with RA compared to healthy controls. There were 95 pregnancies in 39 women with RA and 148 pregnancies in 39 healthy controls. The frequency of live births in RA group was 67.4%, and in healthy controls – 81.7%, (p=0.01); the difference is statistically significant. The frequency of preterm delivery in RA group and in healthy controls was comparable (5.3% and 4% respectively; p=0.435). The rate of cesarean sections in RA group was lower than in healthy controls: 23.2% vs 48.6%, respectively (p=0.001). There were no statistically significant differences in pregnancy loss (spontaneous abortion, still birth, ectopic pregnancy) between the groups (p=0.4) as shown in Table 2.

Pregnancy outcomes in women with RA before and after the diagnosis. The number of pregnancies before the diagnosis of RA was higher than after the diagnosis (154 vs 95, respectively). The percentage of live births after the diagnosis was 67.4% and before the diagnosis – 84.4% (p=0.002). The percentage of preterm delivery before and after the diagnosis did not differ (5.3% and 2.6%, respectively, p=0.142). The percentage of caesarean sections after RA diagnosis confirmation was significantly higher than

Table 2. Pregnancy outcomes in women with RA in comparison with healthy controls, %

Variables	Patients (n=39, 95 pregnancies)	Controls (n=39, 148 pregnancies)	p
Live birth	67.4	81.7	0.01
– Full term	62.1	77.7	0.435
– Pre-term delivery	5.3	4	0.435
Pregnancy loss	32.6	18.2	0.421
– Spontaneous abortion	29.5	14.2	
– Still birth	3.1	4	
– Ectopic pregnancy	0	0	
Caesarean section	23.2	48.6	0.001

Table 3. Pregnancy outcomes in women with RA before and after the diagnosis, %

Variables	Groups		p
	Before diagnosis (n=39, 154 pregnancies)	After diagnosis (n=39, 95 pregnancies)	
Live birth	84.4	67.4	0.002
– Full term	81.8	62.1	0.142
– Pre-term delivery	2.6	5.3	0.142
Pregnancy loss	15.6	32.6	0.985
– Spontaneous abortion	14.3	29.5	
– Still birth	1.3	3.1	
– Ectopic pregnancy	0	0	
Caesarean section	16.2	23.2	0.021

Table 4. The effect of RA on pregnancy planning, %

Variables	Groups		p
	Before diagnosis (n=39, 154 pregnancies)	After diagnosis (n=39, 95 pregnancies)	
Planned pregnancy	22.7	74.7	0.342
Unplanned pregnancy	77.2	25.3	<0.001

Table 5. The characteristics of women who stopped getting pregnant after the diagnosis

Variables	Groups	
	The family is complete (n=46)	Fear of RA (n= 15)
Age at diagnosis, years, M±SD	38.3±5.8	28.9±4.5
No. of children at diagnosis, Mean	5	2
Disease duration, years, M±SD	6±4.5	1.6±0.8

before it (23.2% and 16.2%, respectively; p=0.02). There was no significant difference in pregnancy loss before and after the diagnosis of RA (p=0.985) as shown in Table 3.

The pregnancy planning before and after the diagnosis of RA. After the diagnosis of RA 74.7% of women planned pregnancy, and the number of unplanned pregnancies (25.3%) was lower than before the diagnosis (77.2%; p<0.001; Table 4).

Women who stopped getting pregnant after the diagnosis. The remaining 61 women with RA who didn't have children after the diagnosis, were divided into two groups regarding the decision not to get pregnant; 75.4% already had the desired number of children (regarded their family as complete) before the diagnosis, and 24.6% feared the effect of RA on themselves and their children. At diagnosis women of the first group had more children than women who feared to get pregnant (mean, 5 vs 2), and their mean age was above 30 years, and less than 30 years, respectively (38.3±4.5 vs 28.9±5.8 years), Table 5.

Contraceptive methods in relation to current use of methotrexate and leflunomide

81% of 100 women with RA included in the analysis of contraceptive methods used methotrexate, 43.2% of them received rheumatological consultation regarding the contraceptive methods, and 56.8% did not. 30.86% of patients treated with methotrexate used ineffective contraceptive methods, 27.16% – long-acting reversible methods, 14.81% – effective contraceptive methods, and 24.69% did not use any contraceptive methods. 19% of RA patients used leflunomide, and 73.7% of them received rheumatological consultation regarding the type of contraceptive methods, 36.84 % used effective methods of contraception, 31.58% – long-acting reversible methods, 15.79% – ineffective contraceptive methods, and 15.79% did not use any contraceptive methods. So, the percentage of patients who received a rheumatological consultation regarding contraceptive methods in leflunomide group was higher than in methotrexate group (73.7% and 43.2%, respectively; Table 6, 7).

Discussion

Pregnancy outcomes. In large cohort studies, pregnancy outcomes in women with RA were less favorable in comparison with normal healthy population, though the differences between RA patients and general population were often small [10].

In this study we revealed a decrease in the frequency of live births after the diagnosis of RA when compared with healthy controls and with patients before the diagnosis of RA. This is in agreement with the study of A.M. Eudy et al. [11] in 2018 in which live birth frequency after RA diagnosis, when compared with healthy controls was 67% vs 53% (p=0.004), and that before and after the diagnosis – 70% vs 63%, respectively (p=0.04). The frequency of preterm delivery in RA group was

comparable with healthy controls – 5.3% vs 4%, which agreed with the study done by J.F. Skomsvoll et al. [12] in 1999 in which the frequency of preterm delivery in RA group compared with healthy controls was 7.1% vs. 5.6%, and also agreed with the study done by M. Norgaard et al. in 2010 in which preterm delivery in RA compared with healthy controls was 9.2% vs. 6.2% [10]. The preterm delivery frequency after the diagnosis of RA was also comparable with that before the diagnosis (5.3% vs 2.6%; p=0.142) which agrees with the study done by A.M. Eudy et al. [11] in 2018 that showed that there was no significant increase in preterm delivery after the diagnosis of RA (16% vs. 0%; p=1.0).

Increased incidence of preterm delivery in RA women may be related to prednisolone use in the study of Y.A. de Man et al. [13] in 2009. C.J. Smith et al. [14] in 2019 mentioned that active RA at the time of enrollment and any time during pregnancy was associated with preterm delivery, corticosteroid use in each trimester was associated with an approximately 2 to 5-fold increased risk for preterm delivery, independent of disease activity.

Mode of delivery. There is an increase in the frequency of caesarean sections in healthy controls when compared with women with RA, which may be explained by increasing frequency of caesarean sections in Iraq. N.P. Shabila [15] mentioned that the overall rate of caesarean sections in Iraq increased from 18.0% in 2008 to 24.4% in 2012 which is far above the recommended rate. In the current study, 33.3% of healthy control women had a university degree, while only 2.6% of women with RA had it, and A. Gilbert et al. [16] showed an increased frequency of caesarean sections in those with a university degree (p=0.03) compared with women whose maximum education was a high school certificate.

On the other hand, there was an increase in the frequency of caesarean sections in women after the diagnosis of RA when compared with that before the diagnosis which agrees with the study done by H. Aljary et al. [17] in 2018 that showed increased frequency of caesarean sections in RA in comparison with controls (42.16% vs 32%, respectively; p=0.001).

There are many causes of the increase in caesarean section frequency in women with RA, such as a high rate of labor induction, prematurity, and mal presentation which were reported among RA complicated births [10].

Pregnancy loss. There was no significant difference in overall pregnancy loss among women with RA after and before the diagnosis, and between RA women and healthy controls, which agrees with the study done by A.M. Eudy et al. [11] in 2018, that showed no significant difference between pregnancy loss in women with RA and healthy controls (p=0.9) and before the diagnosis (p=0.4), but there was an increase in the frequency of spontaneous abortions in women with RA compared with healthy controls, which agrees with the study done by M. Wallenius et al. [18] in 2015. The increased risk of spontaneous abortions in women with RA may be contributed to the administration of medication, such as methotrexate, at the time of conception; also planning of pregnancy may present women with RA for prenatal care earlier in gestation age, and this may lead to an erroneously higher rate of reported early spontaneous abortions than in general population [18].

Table 6. Types of contraceptive methods, n (%)

Types of contraceptive methods	Patients on methotrexate (n=81)	Patients on Leflunomide (n=19)
Highly effective	2 (2.47)	0 (0)
Long-acting reversible	22 (27.16)	6 (31.58)
Effective	12 (14.81)	7 (36.84)
Ineffective	25 (30.86)	3 (15.79)
No contraceptive	20 (24.69)	3 (15.79)

Table 7. Rheumatological consultation regarding methotrexate, leflunomide, n (%)

Rheumatological consultation	Patients on methotrexate (n=81)	Patients on Leflunomide (n=19)
With consultation	35 (43.2)	14 (73.7)
Without consultation	46 (56.8)	5 (26.3)

Planned pregnancy. We revealed an increased frequency of planned pregnancies and a decreased frequency of unplanned pregnancies after the diagnosis of RA. This result goes in line with the study done by P. Galappatthy et al. [8] that showed an increased percentage of planned pregnancies after RA onset from 25% to 75%, and it also agrees with the study done by A.M. Eudy et al. [11] in 2018.

Women who stopped getting pregnant after the diagnosis. 24.6% of women with RA who stopped getting pregnant, feared pregnancy and had fewer children when compared with those who regarded their family as complete before the diagnosis. This result agrees with the study done by P.P. Katz in 2006 [19] that showed that 20% of women with RA feared to get pregnant after the diagnosis, and though RA diagnosis affected their childbearing decisions, they were not less likely to have any pregnancy or any children, but had significantly fewer pregnancies and children.

The remaining 75.4% of women considered their family to be complete prior to the diagnosis which agrees with the study done by M.E. Clowse et al. [20] in 2012 who found that 60% of 578 women with RA had the desired number of children prior to their diagnosis. Women who feared getting pregnant were younger than those who regarded there family as complete, and had fewer children, which agrees with the study done by M.E. Clowse et al. [20] in 2012. There are also other causes related to RA women's decision not to get pregnant, such as infertility, and subfertility.

Contraceptive methods in relation to current use of methotrexate and leflunomide. Teratogenic medications are often prescribed to women of childbearing age with autoimmune diseases. Many studies suggest that appropriate use of contraception among these women is low, potentially resulting in a high risk of unintended pregnancies [21].

Among the patients treated with methotrexate, 27.16% used long-acting reversible methods, 14.8% – effective methods, and 55.55% – ineffective methods or no contraception. This disagrees with the study done by A.M. Eudy et al. [11] in 2018 that mentioned 44%, 32%, 24%, respectively. This disagreement with the data of the present study may be explained by the fact

that 56.8% of our patients did not receive counseling about the type of contraceptive methods from their rheumatologists, by factors related to patient and her partner preference, and by financial issues.

36.84% of women with RA receiving leflunomide used effective contraceptive methods, 31.58% – long-acting reversible, and 31.58% – ineffective methods or no methods. These results are in agreement with the study done by T. Banas et al. [22] in 2014, which mentioned that 48.4% of patients used effective methods, and 33% did not use any contraceptive method. Patients receiving leflunomide used more effective contraceptive methods than patients using methotrexate. This discrepancy may be due to medical recommendations because 73.7% of patients treated with leflunomide received consultations about the type of contraceptive methods.

Conclusion

There is a decrease in live births and an increase in preterm birth frequency as well as caesarean sections in Iraqi female patients with RA. There is lack of knowledge about the importance of contraceptive methods efficacy in relation to teratogenic medications (methotrexate, and leflunomide).

REFERENCES

1. Tobyn GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A288-92. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.019. Epub 2009 Nov 26.
2. Abdulazeez ST, Salman S, Gorial FI. Efficacy, Safety and Predictors of Response to Rituximab in Treatment of Iraqi Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Al-Anbar Medical Journal.* 2019;15(1):16-21.
3. Al-Rawi ZS, Gorial FI, Al-Shammary WA, et al. Serum boron concentration in rheumatoid arthritis: correlation with disease activity, functional class, and rheumatoid factor. *J Exp Integr Med.* 2013;3(1):9-15. doi: 10.5455/jeim.101112.or.053
4. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1836-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205383. Epub 2014 May 15.
5. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2019 Mar;46(3):245-50. doi: 10.3899/jrheum.180226. Epub 2018 Nov 1.
6. Birru Talabi M, Clowse ME, Schwarz EB, et al. Family planning counseling for women with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Feb;70(2):169-74. doi: 10.1002/acr.23267.
7. American college of rheumatology. Pregnant and rheumatic disease. 2014. http://www.rheumatology.org/I-AM-A/Pateint - caregiver/Diseases-conditions / Living -Well-with rheumatic disese/pregnancy rheumatic disease #stHashJxTY5YE4.dpuf.
8. Galappatthy P, Jayasinghe JD, Paththinige SC, et al. Pregnancy outcomes and contraceptive use in patients with systemic lupus Erythematosus, rheumatoid arthritis and women without a chronic illness: a comparative study. *Int J Rheum Dis.* 2017 Jun;20(6):746-54. doi: 10.1111/1756-185X.12996. Epub 2017 Feb 16.
9. Leverenz DL, Eudy AM, Jayasundara M, et al. Contraception methods used by women with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr;38(4):1207-12. doi: 10.1007/s10067-018-04420-1. Epub 2019 Jan 16.
10. Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Aug-Dec;29(4-5):580-96. doi: 10.1016/j.berh.2015.07.001. Epub 2015 Sep 14.
11. Eudy AM, McDaniel G, Clowse ME. Pregnancy in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2018 Mar;37(3):789-94. doi: 10.1007/s10067-017-3939-4. Epub 2017 Dec 8.
12. Skomsvoll JF, Qstensen M, Irgens LM, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol.* 1999;28(6):352-6. doi: 10.1080/03009749950155337.
13. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3196-206. doi: 10.1002/art.24914.
14. Smith CJ, Förger F, Bandoli G, Chambers CD. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and women with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Aug;71(8):1019-27. doi: 10.1002/acr.23730. Epub 2019 Jul 4.
15. Shabila NP. Rates and trends in cesarean sections between 2008 and 2012 in Iraq. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jan 11;17(1):22. doi: 10.1186/s12884-016-1211-6.
16. Gilbert A, Benjamin A, Abenhaim HA. Does education level influence the decision to undergo elective repeat caesarean section among women with a previous caesarean section? *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Oct;32(10):942-7. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34681-3.
17. Aljary H, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population- based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;33(4):618-24. doi: 10.1080/14767058.2018.1498835. Epub 2018 Sep 6.
18. Wallenius M, Salvesen KE, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and stillbirth in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Sep;42(9):1570-2. doi: 10.3899/jrheum.141553. Epub 2015 Jul 15.
19. Katz PP. Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr 15;55(2):217-23. doi: 10.1002/art.21859.
20. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May;64(5):668-74. doi: 10.1002/acr.21593.
21. Sadun RE, Wells MA, Balevic SJ, et al. Increasing contraception use among women receiving teratogenic medications in a rheumatology clinic. *BMJ Open Qual.* 2018 Jul 25;7(3):e000269. doi: 10.1136/bmjoq-2017-000269. eCollection 2018.
22. Banas T, Hadyla-Banas I, Pitynski K, et al. Use of contraception by women treated with leflunomide due to rheumatic arthritis. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jan;34(1):60-4. doi: 10.3109/01443615.2013.817982.

Received/Reviewed/Accepted
03.06.2022/01.09.2022/5.09.2022

Conflict of Interest Statement

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.

Маркеры костного метаболизма у пациентов с системной склеродермией

Иванова Ю.Ю.[1], Бугрова О.В.[1], Нагорнова К.А.[2], Сайфутдинов Р.И.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[1]Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6 / ул. М. Горького, 45 / пер. Дмитриевский, 7;
[2]Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Механизм развития остеопороза (ОП) при системной склеродермии (ССД) остается до конца неясным.
***Цель** исследования – оценить состояние минеральной плотности кости (МПК) и уровень маркеров костного метаболизма (остеокальцина – ОК, – С-концевых телопептидов коллагена I типа – b-CrossLaps) в сыворотке крови у пациентов с ССД.*
***Пациенты и методы.** Обследовано 65 больных ССД, 6 (9%) мужчин и 59 (91%) женщин, средний возраст которых составил 51 [39; 61] год (основная группа), и 35 здоровых лиц, сопоставимых по антропометрическим показателям (контрольная группа). У всех обследованных были оценены важнейшие популяционные факторы риска ОП. МПК определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA); уровень витамина D, ОК и b-CrossLaps в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа.*
***Результаты и обсуждение.** Снижение МПК статистически значимо чаще наблюдалось у больных ССД (46, 71%), чем в контроле (11, 31%). Значимыми факторами риска ОП при ССД были ранняя менопауза, низкая физическая активность, гиповитаминоз D, вероятно, высокие активность и длительность болезни. У пациентов с ССД отмечалось значимое снижение уровня ОК по сравнению с контролем; при сниженной МПК содержание ОК было значимо меньше, чем при нормальной МПК. Средние показатели b-CrossLaps в основной и контрольной группах оказались сопоставимыми, но у больных с ОП данный параметр был ниже, чем у лиц с нормальной МПК.*
***Заключение.** У пациентов с ССД ОП развивается статистически значимо чаще по сравнению со здоровыми лицами. Факторами риска ОП являются ранняя менопауза, низкая физическая активность, высокие длительность и активность ССД. Отмечено преобладание нарушения костеобразования над резорбцией кости как механизма развития вторичного ОП.*

***Ключевые слова:** системная склеродермия; остеопороз; факторы риска; минеральная плотность кости; остеокальцин; b-CrossLaps.*
Контакты:** Юлия Юрьевна Иванова; **Romanchuk-1994@bk.ru
***Для ссылки:** Иванова ЮЮ, Бугрова ОВ, Нагорнова КА, Сайфутдинов РИ. Маркеры костного метаболизма у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2022;16(6):43–48. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-43-48*

Bone metabolism markers in patients with systemic sclerosis

Ivanova Yu.Yu.[1], Bugrova O.V.[1], Nagornova K.A.[2], Sayfutdinov R.I.[1]

[1]Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; [2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
[1]6, Sovetskay Street / 45, M. Gorkiy Street / 7, Dmitrievskiy Lane, 460000 Orenburg, Russia;
[2]41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

The mechanism of osteoporosis (OP) development in systemic sclerosis (SSc) remains unclear.
***Objective:** to assess bone mineral density (BMD) and the level of bone metabolism markers (osteocalcin – OC, – C-terminal type I collagen telopeptides – b-CrossLaps) in the blood serum of patients with SSc.*
***Patients and methods.** 65 patients with SSc were examined, 6 (9%) men and 59 (91%) women, the average age was 51 [39; 61] year (main group), and 35 healthy individuals comparable in anthropometric parameters (control group). In all individuals were assessed the most important populational risk factors for OP. BMD was determined using dual energy X-ray absorptiometry (DXA); the level of vitamin D, OC and b-CrossLaps in blood serum – by enzyme immunoassay.*
***Results and discussion.** A decrease in BMD was statistically significantly more common in patients with SSc (46, 71%), than in controls (11, 31%). Significant risk factors for OP in SSc were early menopause, low physical activity, hypovitaminosis D, and probably high activity and duration of the disease. In patients with SSc, there was a significant decrease in the level of OC compared with the controls; in patients with a reduced BMD, the content of OC was significantly less than in patients with normal BMD. The average values of b-CrossLaps in the main and control groups were comparable, but in patients with OP this parameter was lower than in those with normal BMD.*
***Conclusion.** In patients with SSc, OP develops statistically significantly more often than in healthy individuals. Risk factors for OP are early menopause, low physical activity, long duration and high activity of SSc. The predominance of bone formation impairment over bone resorption as a mechanism for the development of secondary OP was noted.*

***Keywords:** systemic sclerosis; osteoporosis; risk factors; bone mineral density; osteocalcin; b-CrossLaps.*
Contact:** Yulia Yurievna Ivanova; **Romanchuk-1994@bk.ru
***For reference:** Ivanova YuYu, Bugrova OV, Nagornova KA, Sayfutdinov RI. Bone metabolism markers in patients with systemic sclerosis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):43–48. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-43-48*

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое заболевание соединительной ткани, характеризующееся выраженным фиброзом кожи и внутренних органов, патологией сосудов по типу облитерирующего эндартериита и распространенными вазоспастическими нарушениями, а также поражением опорно-двигательного аппарата [1]. Наряду с другими системными ревматическими заболеваниями ССД рассматривается как важный фактор риска развития остеопороза (ОП) [2–6]. При этом одни авторы склоняются к большей роли популяционных факторов риска в развитии ОП, а другие считают, что не меньшее влияние на состояние костной ткани оказывает клиническое течение ССД: ее продолжительность, диффузная форма, высокий кожный счет по Роднану, поражение внутренних органов [2, 5–7]. Так, в исследовании C. Midol и соавт. [2], значимыми факторами риска ОП у больных ССД признаны диффузная форма болезни, кожный счет >10 баллов и поражение легких. Прослежена отрицательная связь между минеральной плотностью кости (МПК) при ССД и кожным счетом по Роднану. Было отмечено, что выраженный фиброз кожи и внутренних органов может предсказывать развитие ОП при ССД [7]. Имеются единичные работы, посвященные костному метаболизму и механизмам развития ОП при ССД, причем, как правило, у женщин в постменопаузе [7–11]. В ряде исследований у пациенток с ССД в постменопаузе наблюдался значимо более высокий уровень остеокальцина (ОК) [7, 9], тогда как в других работах он не отличался от среднего показателя в контроле [10]. По данным В.Н. Варгиной [11], при ССД выявлялась нормальная либо сниженная активность остеобластов с учетом уровня ОК и повышенная активность остеокластов с учетом содержания С-концевых телопептидов I типа (b-CrossLaps) в моче. Есть мнение, что при ССД ОП характеризуется высокой скоростью костного ремоделирования, хотя не все исследователи разделяют эту точку зрения. Некоторые авторы полагают, что ряд регуляторов костного обмена, подавляющих активность остеобластов, отражают процесс и степень фиброза, а не ОП [7]. Из-за малого количества исследований сложно сделать определенный вывод о механизмах снижения МПК у пациентов с ССД, что диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования – оценить состояние МПК и уровень маркеров костного метаболизма (ОК, b-CrossLaps) в сыворотке крови у пациентов с ССД.

Пациенты и методы. В основную группу включено 65 больных с ССД, медиана возраста – 51 [39; 61] год, длительности заболевания – 5 [3; 10] лет. Большинство составляли женщины (91%) в постменопаузе (66,1%), медиана возраста наступления менопаузы – 45 [43; 49] лет, а ее продолжительности – 7 [5; 18] лет. Диагноз ССД был верифицирован по общепринятым диагностическим критериям ACR (American College of Rheumatology / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), 2013 г. [1]. Диффузная форма диагностирована у 50 (77%) пациентов, лимитированная форма – у 15 (23%). Хроническое медленно прогрессирующее течение ССД наблюдалось у 33 (51%) больных, подострое – у 31 (47%), острое – у 1 (2%). Средний индекс активности заболевания по шкале EScSG (Europen Scleroderma Study Group) 2001 г. без учета уровня комплемента был равен 5,0 [3,5; 6,5] баллам. У 39 (60%) лиц заболевание находилось в стадии развернутых клинических проявлений. Поражение кожи было выявлено у всех пациентов, средний кожный счет по Роднану составил 20 [12; 27] баллов. При этом плотный отек кожи имелся у 30 (46%) больных, индурация – у 21 (32%), атрофия – у 14 (22%). Гиперпигментация регистрировалась в 83% случаев, депигментация – в 14%. У всех пациентов определялся синдром Рейно, при этом дигитальные язвы отмечались у 22 (34%). У многих больных обнаружено поражение внутренних органов: пневмофиброз – у 44 (68%), повышение систолического давления в легочной артерии >35 мм рт. ст. по данным эхокардиографии – у 8 (12%), клапанные пороки сердца – у 33 (51%), поражение пищевода – у 39 (60%), полиартрит – у 33 (51%), поражение мышц – у 17 (26%). Хроническая склеродермическая нефропатия диагностирована у 5 (8%) пациентов. Медиана скорости клубочковой фильтрации составила 95 [84; 106] мл/мин/1,73 м^2.

Большинство больных (78%) получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 7,0 [4; 8] мг/сут, средняя длительность их приема – 4,0 [2; 7] года. Д-пеницилламин использовали 34 (52%) пациента, препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, антагонисты кальция или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), были назначены всем больным. Помимо этого, 15 (23%) участникам исследования проводилось лечение метотрексатом. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) и препараты кальция и витамина D длительно принимали 78 и 63% пациентов соответственно.

В контрольную группу вошли 35 здоровых лиц, не имевших признаков острых или хронических воспалительных заболеваний, сопоставимых по возрасту и антропометрическим показателям с пациентами основной группы.

Больные ССД были обследованы согласно российским клиническим рекомендациям [1]. Оценка МПК проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dualenergy X-ray absorptiometry, DXA) в поясничном отделе позвоночника ($L_{I–IV}$), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) на аппарате OsteoSyS DEXXUM T. Значение Т-критерия ≤-2,5 SD соответствовало показателю ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет. У женщин в пременопаузе и у мужчин моложе 50 лет снижением костной массы ниже возрастной нормы считали уровнь Z-критерия ≤-2,0 SD. У всех обследованных были оценены популяционные факторы риска ОП [12–15].

Физическая активность определялась с помощью коэффициента физической активности (КФА) как отношение среднесуточных затрат энергии индивида к затратам энергии в состоянии покоя – так называемой величине основного обмена [16]. Физическая активность соответствовала низкому уровню при КФА от 1,2 до 1,69 балла.

Концентрацию витамина D в крови исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью набора DIAsource 25OH Vitamin D Total ELISA. Для диагностики состояния костного метаболизма измеряли уровни ОК и b-CrossLaps в сыворотке крови с использованием наборов IDS N-MID Osteocalcin ELISA и IDS Serum CrossLaps ELISA соответственно.

Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Таблица 1. Содержание маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у лиц контрольной группы и пациентов с ССД в зависимости от состояния МПК
Table 1. The contents of bone metabolism markers in the blood serum of individuals in the control group and in patients with SSc, depending on the state of the BMD

Показатель	Группа обследованных	Группа в целом	МПК норма	МПК остеопения	МПК ОП
ОК, нг/мл	Основная (n=65) Контрольная (n=35)	6,4 [4,9; 10,2]* 24,5 [11,8; 39,5]	14,4 [11; 16,9] (n=8)* 39,5 [19,8; 52,2] (n=15)	5,5 [4,9; 16,2] (n=11)* 18,1 [9,2; 31,8] (n=9)	6,2 [4,3; 7,9] (n=46)** 12,5 [10,6; 24,5] (n=11)
b-CrossLaps, нг/мл	Основная (n=65) Контрольная (n=35)	0,3 [0,2; 0,6] 0,35 [0,23; 0,5]	0,65 [0,42; 0,8] (n=8)* 0,23 [0,16; 0,34] (n=15)	0,3 [0,2; 0,3] (n=11) 0,3 [0,29; 0,4] (n=9)	0,3 [0,2; 0,6] (n=46)** 0,6 [0,5; 0,7] (n=11)

*p<0,05 при сравнении с контрольной группой; **p<0,05 при сравнении с соответствующей подгруппой пациентов с ССД.

Исследование ободрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (№60 от 11.06 2022 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. ОП значимо чаще наблюдался при ССД – у 46 (71%) больных, чем у лиц контрольной группы, – у 11 (31%). Остеопения отмечалась у 11 (17%) пациентов с ССД, тогда как нормальные значения МПК во всех областях определялись только у 8 (12%). Больные со сниженными параметрами МПК были значимо старше, чем пациенты с нормальными показателями МПК: средний возраст составил 52 [44; 64] года и 37 [34; 38] лет соответственно. Женщин в постменопаузе было статистически значимо больше среди лиц с остеопенией и ОП – 37 (65%) и 2 (25%) соответственно (p<0,05). Средний возраст наступления постменопаузы у пациенток с ССД оказался меньше – 45 [44; 50] лет, чем в контроле, – 53 [49; 53] года (p=0,002). Анализ клинического течения ССД показал, что больные с низкой МПК имели значимо более высокий индекс активности EScSG – 5,5 [4; 6,5] балла, бо́льшую продолжительность заболевания – 5 [3; 10] лет, выраженный фиброз кожи – 20 [13; 27] баллов по Роднану и преимущественно диффузную форму болезни – 47 (82%) [2, 11]. При оценке клинических проявлений у пациенток в пре- и постменопаузе с ССД и ОП обнаружено, что в постменопаузальном периоде значимо чаще выявлялся пневмофиброз. По остальным характеристикам заболевания пациентки не различались. Среди больных с ОП и остеопенией было больше лиц, принимавших ГК и ИПП (по 82% соответственно), чем среди участников с нормальными значениями МПК – 50%. Средняя длительность приема ГК и их дозы также были значимо выше у пациентов с ОП и остеопенией.

При анализе популяционных факторов риска ОП обнаружено, что у больных с ССД и ОП частота низкой физической активности была выше, чем в контроле: 65 и 27% соответственно (p=0,02). Более низкий уровень физической нагрузки наблюдался у пациентов с ССД и сниженной МПК по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения МПК, однако различия не были статистически значимыми.

Средний уровень витамина D при ССД был ниже, чем в контроле: 22,5 [14; 34,6] и 35,3 [28,8; 38,7] нг/мл соответственно. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови больных оказалось сниженным и практически не зависело от пола, наличия или отсутствия низкой МПК. Концентрация витамина D у женщин в пре- и постменопаузе с ССД была сопоставима. Полученные данные подтверждались отсутствием связи между уровнем 25(OH)D и МПК, а также особенностями течения ССД.

Среднее значение ОК у больных ССД составило 6,4 [4,9; 10,2] нг/мл, что было значимо ниже, чем в контроле, – 24,5 [11,8; 39,5] нг/мл. У пациентов с ССД, имевших ОП, уровень ОК в среднем равнялся 6,2 [4,3; 7,9] нг/мл и был сопоставим с таковым у больных с остеопенией – 5,5 [4,9; 16,2] нг/мл, но статистически значимо ниже, чем при неизмененной МПК – 14,4 [11; 16,9] нг/мл (p<0,05). Однако, независимо от значения МПК, при ССД содержание ОК было значимо меньше соответствующего показателя у здоровых лиц (табл. 1). Только у 2 пациенток с ОП (одна – в постменопаузе, другая – в пременопаузе) концентрация ОК превышала норму в 1,5 раза. В остальных случаях данный параметр был снижен.

У женщин с ССД содержание ОК составило 6,2 [4,8; 10,2] нг/мл и практически не отличалось от такового у мужчин – 6,8 [4,9; 18,0] нг/мл. Содержание ОК в сыворотке крови у пациенток в пре- и постменопаузе с ССД не имело статистически значимых различий и составило 5,4 [4,15; 9,05] и 7,5 [4,9; 11,4] нг/мл соответственно. Уровень ОК существенно разнился у женщин в пре- и постменопаузе в контрольной группе: 17,4 [8,7; 33,8] и 26,5 [12,5; 51,0] нг/мл соответственно и был значимо выше в обоих случаях, чем у пациенток с ССД.

При диффузной форме ССД среднее значение ОК составило 5,45 [4,3; 9,6] нг/мл, у пациентов с индексом активности EScSG >3 баллов – 5,4 [4,5; 9,6] нг/мл и у получавших ГК – 6,2 [4,3; 9,5] нг/мл, что во всех случаях было ниже (p<0,05), чем при лимитированной форме заболевания – соответственно 7,9 [6,2; 12,0] нг/мл, 9,05 [7,5; 13,3] нг/мл и 9,6 [5,3; 16,2] нг/мл (табл. 2). Длительность ССД (>5 лет или <5 лет), варианты течения болезни, а также кожный счет по Роднану (>14 баллов или <14 баллов) не влияли на уровень ОК.

При ССД и ОП статистически значимо более низкие концентрации ОК в сыворотке крови наблюдались при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной: 5,3 [4; 7,7] против 7,7 [6,85; 11,4] нг/мл соответственно; при индексе активности EScSG >3 баллов в противоположность его более низким показателям: 5,4 [4,3; 7,7] против 7,9 [7,5; 13,3] нг/мл соответственно (p<0,05 во всех случаях).

Корреляционный анализ выявил наличие связи между содержанием ОК в сыворотке крови и уровнем b-CrossLaps (r=0,42), МПК $L_{I–IV}$ (r=0,3), ШБ (r=0,36) и ПОБ (r=0,54), p<0,05 во всех случаях.

Содержание маркера резорбции костной ткани b-CrossLaps в сыворотке крови у больных ССД и здоровых лиц было сопоставимо: 0,3 [0,2; 0,6] и 0,35 [0,23; 0,5] нг/мл соответственно (см. табл. 1). Уровень b-CrossLaps у пациентов с ССД и ОП

Таблица 2. Уровень ОК и b-CrossLaps в сыворотке крови у пациентов с ССД в зависимости от клинических характеристик заболевания (n=65)
Table 2. Serum levels of OC and b-CrossLaps in patients with SSc depending on the clinical characteristics of the disease (n=65)

Клинические параметры ССД	Уровень ОК, нг/мл	Уровень b-CrossLaps, нг/мл
Форма:		
диффузная (n=50)	5,45 [4,3; 9,6]*	0,3 [0,2; 0,55]*
лимитированная (n=15)	7,9 [6,2; 12,0]*	0,33 [0,3; 0,9]*
Длительность:		
<5 лет (n=25)	7,1 [4,9; 10,0]	0,55 [0,2; 0,6]*
5–10 лет (n=23)	5,4 [3,6; 7,0]	0,3 [0,2; 0,4]*
>10 лет (n=17)	7,9 [5,0; 11,4]	0,3 [0,2; 0,4]*
Течение:		
острое (n=1)	18,0	0,5
подострое (n=31)	5,4 [4,5; 10,0]	0,4 [0,2; 0,6]
хроническое (n=33)	7,0 [5,3; 10,2]	0,3 [0,2; 0,5]
Индекс активности (EScSG):		
<3 баллов (n=14)	9,05 [7,5; 13,3]*	0,72 [0,4; 0,9]*
>3 баллов (n=51)	5,4 [4,5; 9,6]*	0,3 [0,2; 0,5]*
Кожный счет:		
<14 баллов (n=24)	7,5 [4,85; 12,1]	0,57 [0,365; 0,8]*
>14 баллов (n=41)	6,2 [4,9; 9,6]	0,2 [0,2; 0,3]*
Лечение ГК:		
получали (n=51)	6,2 [4,3; 9,5]*	0,3 [0,2; 0,5]*
не получали (n=14)	9,6 [5,3; 16,2]*	0,55 [0,3; 0,6]*

*p<0,05 при сравнении подгрупп больных ССД.

был ниже, чем при ССД с неизмененной МПК: 0,3 [0,2; 0,6] против 0,65 [0,42; 0,8] нг/мл (p<0,05), как и у женщин по сравнению с мужчинами: 0,3 [0,2; 0,55] против 0,6 [0,5; 0,6] нг/мл. У женщин в пре- и постменопаузе данный параметр был сопоставим и составил в среднем 0,25 [0,2; 0,5] и 0,3 [0,2; 0,55] нг/мл соответственно. У 28 (43%) пациентов с ССД было обнаружено повышение концентрации b-CrossLaps >0,4 нг/мл, из них у 19 отмечался ОП, у остальных – остеопения или нормальная МПК.

Статистически значимо более высокие показатели b-CrossLaps выявлены при лимитированной форме ССД – 0,33 [0,3; 0,9] нг/мл, длительности заболевания <5 лет – 0,55 [0,2; 0,6] нг/мл, индексе активности EScSG <3 баллов – 0,72 [0,4; 0,9] нг/мл, кожном счете по Роднану <14 баллов – 0,57 [0,365; 0,8] нг/мл и отсутствии применения ГК – 0,55 [0,3; 0,6] нг/мл (см. табл. 2). Корреляционный анализ показал наличие связи между уровнем b-CrossLaps и МПК ПОБ (r=0,27, p<0,05). Отмечалась обратная связь между содержанием b-CrossLaps в сыворотке крови и кожным счетом по Роднану (r=-0,46), индексом активности EScSG (r=-0,49) и длительностью ССД (r=-0,3), p<0,05 во всех случаях.

Обсуждение. Снижение МПК до степени ОП и остеопении при ССД обнаружено у большинства обследованных – в 71 и 17% случаев соответственно, что в целом соответствует данным литературы [3, 14, 17]. При этом закономерно больные со сниженными параметрами МПК были значимо старше, чем лица, которые имели ее нормальные значения, также среди них было больше женщин с ранней менопаузой, находившихся в постменопаузе, на что также указывают большинство исследователей [1, 3, 5, 9, 10]. Анализ клинического течения ССД у пациентов со сниженной МПК свидетельствовал о значимо более высокой активности, тяжелых органных поражениях с выраженным фиброзом кожи, наличием диффузной формы при длительном течении болезни, что показано и в других работах [2, 5, 6, 7, 11]. У женщин в постменопаузальном периоде значимо чаще выявлялся пневмофиброз. Средние значения длительности приема ГК и их доз, а также ИПП были значимо выше у больных с ОП и остеопенией, что, по мнению отечественных авторов, играет существенную роль в возникновении ОП [12, 14], хотя не все исследователи разделяют эту точку зрения [11].

Оценка популяционных факторов риска ОП при ССД обнаружила преобладание лиц с низкой физической активностью по сравнению с контролем, что, безусловно, связано с органными конституциональными поражениями и активностью заболевания. Наши данные совпадают с результатами L. Carbone и соавт. [18], хотя в других работах пациенты ССД не отличались по уровню физической нагрузки от лиц контрольной группы [4, 8]. Следует отметить, что данный фактор риска ОП, несмотря на его важность [15], нечасто обсуждается в контексте ОП при ССД.

Изучение другого популяционного фактора риска ОП – уровня витамина D – подтвердило его снижение его уровня у больных ССД, на что указывалось в ранее опубликованных исследованиях [3, 7, 12, 14]. При этом его значения практически не различались в зависимости от пола, наличия или отсутствия снижения МПК, менопаузы, течения ССД. Отсутствие связи между уровнем витамина D и МПК, параметрами течения ССД выявлено и в нашей работе. Несмотря на важную роль низкой концентрации витамина D в развитии ОП как в популяции, так и у больных ССД [13–15], существует мнение, что гиповитаминоз D не является фактором риска ОП при этом заболевании в силу превалирования сниженной концентрации 25(OH)D у больных независимо от региона проживания [2]. Это обусловливает необходимость дальнейшего исследования влияния гиповитаминоза D на возникновение ОП у пациентов с ССД.

Обнаружено значимое снижение (до 6,4 нг/мл) уровня маркера костеобразования ОК у больных ССД по сравнению с таковым в контрольной группе (24,5 нг/мл). У пациентов с ОП и остеопенией содержание ОК было сопоставимым, но значимо ниже, чем у лиц с нормальной МПК. Его уровень почти не различался у лиц мужского и женского пола, у пациенток в пре- и постменопаузе, что свидетельствует о снижении костеобразования у женщин с ССД независимо от наличия менопаузы. Наши данные совпадают с результатами работы В.Н. Варгиной [11], хотя в других исследованиях [6, 8] констатированы значимо более высокие уровни этого маркера у пациенток в постменопаузе с ССД либо его нормальная концентрация [9]. Мы выявили повышенный уровень ОК только у 2 пациенток с ОП (одна – в постменопаузе, другая – в пременопаузе). При ССД снижение костеобра-

зования, определенное по уровню ОК, оказалось значимо бо́льшим при ОП, диффузной форме, высоком индексе активности, приеме ГК.

Показатель резорбции костной ткани b-CrossLaps у пациентов с ССД в среднем был сопоставим с таковым в контрольной группе. При этом его концентрация у больных ССД с ОП была значимо ниже, чем у лиц с нормальной МПК. У пациенток в пре- и постменопаузе данный параметр не различался. Умеренное повышение b-CrossLaps при ССД было отмечено в 43% случаев, преимущественно при наличии ОП. Повышенная активность остеокластов по содержанию b-CrossLaps в моче при ССД была продемонстрирована ранее [11], что позволило авторам прийти к выводу, что ОП при ССД характеризуется высокой скоростью костного ремоделирования, обусловленной повышенной активностью остеокластов и нормальной либо сниженной активностью остеобластов. Оценка параметра резорбции кости в зависимости от характеристик ССД раньше не проводилась. По нашим данным, более высокие значения b-CrossLaps имелись при лимитированной форме ССД, длительности заболевания <5 лет, индексе активности EScSG <3 баллов, кожном счете по Роднану <14 баллов и отсутствии применения ГК. Полученные результаты, очевидно, свидетельствуют о разнонаправленных изменениях уровня b-CrossLaps у пациентов с ССД. Его повышение предполагает усиленную резорбцию кости, особенно на начальных стадиях болезни, до развития значительного фиброза, и относительно неизмененную при длительно текущем процессе и закономерном наличии системного фиброза.

Заключение. У пациентов с ССД значимо чаще развивается ОП по сравнению со здоровыми лицами. Ожидаемыми факторами риска развития ОП при данном заболевании явились: ранняя менопауза и низкая физическая активность на фоне активного ОП. Гиповитаминоз витамина D отмечался у всех больных независимо от МПК. Следует отметить значимую роль длительности и клинической активности ССД. Учитывая обнаруженное нами существенное снижение уровня ОК при значениях b-CrossLaps в сыворотке крови, в среднем близких к контрольным, с большой долей уверенности можно предположить преобладание нарушения костеобразования над резорбцией кости как механизма развития вторичного ОП. При этом наибольшее подавление костеобразования по параметру ОК ожидаемо ассоциируется с более тяжелым течением ССД (диффузная форма, высокая активность) и приемом ГК. Интересно, что в этих случаях показатель резорбции кости оказался ниже по сравнению с таковым на начальных стадиях заболевания, при невыраженном фиброзе, в том числе кожи, и при отсутствии приема ГК, что, возможно, отражает наличие системных склеротических изменений, включая костную ткань. Одновременное подавление костеобразования, очевидно, приводит к неизбежному развитию ОП у большинства пациентов с ССД.

Таким образом, преобладающим механизмом, способствующим развитию ОП при ССД, вероятно, является снижение интенсивности процессов костеобразования в условиях более тяжелого течения и высокой активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].

2. Midol C, Wiebe E, Siegert E, et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis of Two European Prospective Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 10):1136.

3. Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, et al. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *Calcif Tissue Int.* 2016 Jul;99(1):23-9. doi: 10.1007/s00223-016-0119-5. Epub 2016 Feb 22.

4. Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2019;13(1):58-63. [Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(1):58-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-58-63

5. Marighela TF, Genaro PD, Pinheiro MM, et al. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2013 Jul;32(7):1037-44. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1. Epub 2013 Apr 3.

6. Marot M, Valery A, Esteve E, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget.* 2015 Jun 20;6(17):14865-73. doi: 10.18632/oncotarget.3806.

7. Taylan A, Birlik M, Kenar G, et al. Osteoprotegrin Interacts with Biomarkers and Cytokines that Have Roles in Osteoporosis, Skin Fibrosis, and Vasculopathy in Systemic Sclerosis: A Potential Multifaceted Relationship Between OPG/ RANKL/TRAIL and Wnt Inhibitors. *Mod Rheumatol.* 2019 Jul;29(4):619-624. doi: 10.1080/14397595.2018.1500736. Epub 2018 Sep 25.

8. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 22;20(23):5867. doi: 10.3390/ijms20235867.

9. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013 Jun 20;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991. Print 2013.

10. Dovio A, Data V, Carignola R, et al. Circulating Osteoprotegerin and Soluble RANK Ligand in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2206-13. doi: 10.3899/jrheum.080192. Epub 2008 Oct 1.

11. Варгина ВН. Остеопороз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией и его коррекция альфакальцидолом. Дисс. канд. мед. наук. Волгоград; 2005. 238 с. [Vargina VN. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma and its correction with alfacalcidol. Diss. cand. med. sci. Volgograd; 2005. 238 p.].

12. Lai EL, Huang WN. Ten-Year Fracture Risk by FRAX and Osteoporotic Fractures in Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Lupus*. 2019 Jul;28(8):945-53. doi: 10.1177/0961203319855122. Epub 2019 Jun 9.

13. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы «Остеоскрининг-Россия». Современная ревматология. 2018;12(3):76-81. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Risk factors for osteoporosis in men aged 40 years or older: the results of the program «Osteoscreening-Russia». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(3):76-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-76-81

14. Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ и др. Факторы риска низкой

минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):592-8.
[Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovol'skaya OV, et al. Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):592-8. (In Russ.)].
15. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47.
[Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)].
16. Никитюк ДБ, Погожева АВ, Шарафетдинов ХХ и др. Стандарты лечебного питания. Москва; 2017. 313 с.
[Nikityuk DB, Pogozheva AV, Sharafetdinov KhKh, et al. *Standarty lechebnogo pitaniya* [Standards of medical nutrition]. Moscow; 2017. 313 p.].
17. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3):313-8.
18. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, et al. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Apr;38(4):371-2. doi: 10.1093/rheumatology/38.4.371.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.07.2022/7.09.2022/12.09.2022

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.

Иванова Ю.В. https://orcid.org/0000-0001-8623-3208
Бугрова О.В. https://orcid.org/0000-0001-9478-8916
Нагорнова К.А. https://orcid.org/0000-0002-9224-6643
Сайфутдинов Р.И. https://orcid.org/0000-0001-6504-8900

Комплексное лечение пателлофеморального болевого синдрома у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава

Арьков В.В.[1], Дмитриев А.А.[1], Миленин О.Н.[1], Орджоникидзе З.Г.[1], Сичинава Н.В.[1], Бадтиева В.А.[2], Алексеева Л.И.[3,4], Лила А.М.[3,4]

[1]ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [2]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [4]Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

[1]Россия,105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53; [2]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [4]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Пателлофеморальный болевой синдром (ПФБС, хондромаляция надколенника) после операций на коленном суставе – важная проблема спортивной медицины, методы решения которой недостаточно разработаны.

***Цель** исследования – определение влияния комплексного лечения с использованием инъекционного хондропротектора и специальной лечебной физкультуры на функциональное состояние, статокинетическую устойчивость и степень выраженности ПФБС у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки (ПКС) коленного сустава.*

***Пациенты и методы.** В наблюдательное рандомизированное контролируемое исследование включено 40 спортсменов, перенесших реконструкцию ПКС. Пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе (n=20) использовалась специальная методика реабилитации после реконструкции ПКС. В основной группе (n=20) наряду с аналогичной методикой реабилитации пациенты получали курс внутримышечных инъекций (по 1 мл, № 20) препарата Алфлутоп. Длительность восстановительных мероприятий – 1 мес.*

Проводили оценку боли по числовой рейтинговой шкале и функции коленного сустава по опроснику Kujala, а также исследование статокинетической устойчивости до и после комплексного восстановительного лечения.

***Результаты и обсуждение.** Через 1 мес после начала восстановительных мероприятий в обеих группах отмечены значимое уменьшение интенсивности боли и улучшение функционального состояния коленного сустава по опроснику Kujala.*

Исследование показателей статокинетической устойчивости, показало, что после курса реабилитации в обеих группах при стоянии с открытыми глазами отмечались уменьшение площади общего центра давления – ОЦД ($p<0,05$) и улучшение статокинетической устойчивости, а при стоянии с закрытыми глазами – уменьшение площади ОЦД ($p<0,05$). При этом разница результатов до и после курса реабилитации в основной группе была значимо большей по сравнению с таковой в контроле ($p<0,05$). Скорость смещения ОЦД с открытыми глазами в обеих группах существенно не менялась: при стоянии с закрытыми глазами выявлена ее положительная динамика после курса реабилитации ($p<0,05$).

***Заключение.** Внутримышечная терапия препаратом SYSADOA, применявшаяся в рамках реабилитационной программы, позволила уменьшить боль и улучшить функциональные возможности коленного сустава, положительно повлияла на показатели статокинетической устойчивости у спортсменов, перенесших реконструкцию ПКС.*

***Ключевые слова:** пателлофеморальный болевой синдром (хондромаляция надколенника); спортсмены; реконструкция передней крестообразной связки; реабилитация; статокинетическая устойчивость; терапия инъекционными хондропротекторами.*

Контакты:** Владимир Владимирович Арьков; **vladark@mail.ru

***Для ссылки:** Арьков ВВ, Дмитриев АА, Миленин ОН и др. Комплексное лечение пателлофеморального болевого синдрома у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава. Современная ревматология. 2022;16(6):49–54.*
***DOI:** 10.14412/1996-7012-2022-6-49-54*

Complex treatment of patellofemoral pain syndrome in athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint

Arkov V.V.[1], Dmitriev A.A.[1], Milenin O.N.[1], Ordzhonikidze Z.G.[1], Sichinava N.V.[1], Badtieva V.A.[2], Alekseeva L.I.[3,4], Lila A.M.[3,4]

[1]Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

[3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [4]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
[1]53, Zemlianoy val Street, Moscow 105120, Russia; [2]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; [3]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [4]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Patellofemoral pain syndrome (PFPS, patellar chondromalacia) after knee surgery is an important problem in sports medicine, solutions to which have not been developed enough.

Objective: *to determine the effect of complex treatment using an injectable chondroprotector and special exercise therapy on the functional state, statokinetic stability and severity of PFPS in athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament (ACL) of the knee joint.*

Patients and methods. *An observational randomized controlled trial included 40 athletes after ACL reconstruction. The patients were divided into two groups. In the control group (n=20), a special rehabilitation technique was used after ACL reconstruction. In the main group (n=20), along with a similar method of rehabilitation, patients received a course of intramuscular injections of Alflutop (1 ml, No. 20). The duration of rehabilitation treatment was 1 month.*

Pain was assessed using a numerical rating scale and knee joint function using the Kujala questionnaire, statokinetic stability was assessed before and after complex rehabilitation treatment.

Results and discussion. *One month after the start of rehabilitation measures, both groups showed a significant decrease in pain intensity and an improvement in the functional state of the knee joint according to the Kujala questionnaire. The study of statokinetic stability indicators showed that after the course of rehabilitation in both groups, when standing with open eyes, there was a decrease in the area of the common center of pressure – CCOP ($p<0.05$) and an improvement in statokinetic stability, and when standing with eyes closed, a decrease in the CCOP area ($p<0.05$). At the same time, the difference in the results before and after the course of rehabilitation in the main group was significantly greater than in the control ($p<0.05$). The speed of the CCOP movement with open eyes in both groups did not change significantly: when standing with eyes closed, its positive dynamics was revealed after the course of rehabilitation ($p<0.05$).*

Conclusion. *Intramuscular SYSADOA injection therapy, which was used as part of a rehabilitation program, reduced pain and improved the function of the knee joint and had a positive effect on statokinetic stability in athletes after ACL reconstruction.*

Keywords: *patellofemoral pain syndrome (chondromalacia patella); athletes; anterior cruciate ligament reconstruction; rehabilitation; statokinetic stability; therapy with injectable chondroprotectors.*

Contact: *Vladimir Vladimirovich Arkov;* ***vladark@mail.ru***

For reference: *Arkov VV, Dmitriev AA, Milenin ON, et al. Complex treatment of patellofemoral pain syndrome in athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):49–54.*
DOI: *10.14412/1996-7012-2022-6-49-54*

Разрывы передней крестообразной связки (ПКС) коленного сустава являются актуальной проблемой спортивной медицины. Частота повреждений ПКС в популяции составляет 1 случай на 1000–10 000 ежегодно и увеличивается у лиц, занимающихся контактными видами спорта [1]. При полном разрыве ПКС требуется операция – реконструкция ПКС [2]. Возврат к прежнему спортивному уровню наблюдается только в 55% случаев, а у 45% спортсменов развивается персистирующий пателлофеморальный болевой синдром (ПФБС) [3]. ПФБС отмечается у всех спортсменов после реконструкции ПКС, и от эффективности программы реабилитации зависит, будет ли он устранен полностью или станет хроническим [4].

ПФБС – еще более частая проблема, чем разрывы ПКС, в общей популяции он встречается примерно в 25% случаев [5]. ПФБС является одной из наиболее распространенных патологий опорно-двигательного аппарата как у профессиональных спортсменов, так у спортсменов-любителей в возрасте старше 25 лет [6]. ПФБС характеризуется комплексом таких симптомов, как боль, отек и крепитация в области надколенника, выраженность которых зависит от механической нагрузки и двигательной активности.

Если биомеханика нижней конечности при ПФБС остается нарушенной, постепенно может развиваться остеоартрит (ОА) коленного сустава, прогрессирование которого, приводит к необходимости эндопротезирования. Высокая распространенность и социальная значимость ОА диктуют необходимость комплексного подхода к лечению, направленного на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов, предотвращение/замедление прогрессирования болезни и снижение риска инвалидизации. Современные клинические рекомендации по ведению больных ОА предусматривают использование нефармакологических и медикаментозных методов терапии.

Исследование функциональных возможностей нижней конечности имеет большое значение для разработки и корректного выбора немедикаментозных методов лечения. Так, стабилометрия дает возможность объективно оценивать функциональные возможности нижних конечностей. Показано, что проприоцептивная информация играет значительную роль в поддержании статокинетической устойчивости [7]. Сенсомоторная система включает все сенсорные, моторные, а также центральные интеграционные и исполнительные компоненты, вовлеченные в поддержание функциональной стабильности сустава [8]. Статокинетическая устойчивость обеспечивается центральной нервной системой за счет получения афферентации по трем основным путям: проприоцептивному, визуальному и вестибулярному [9].

Исследование статокинетической устойчивости выявило ухудшение показателей у пациентов после травм различных суставов и их лечения [10–17], а также при ОА голеностопного, коленного и тазобедренного суставов [18]. Обнаружена связь между нарушением стабильности коленного сустава в сагиттальной плоскости и двусторонним нарушением статокинетической устойчивости у спортсменов с изолированным давним повреждением ПКС [19]. При сравнении двух групп

пациентов с дефицитом ПКС со значительно выраженной нестабильностью и отсутствием симптомов отмечена закономерность: пациенты с выраженным дефицитом ПКС имели более низкие проприоцептивные возможности (по данным стабилометрии) по сравнению с лицами, не имевшими симптомов [20]. Статокинетическую устойчивость в сагиттальной плоскости оценивали у пациентов с хронической недостаточностью ПКС и у лиц контрольной группы [21]. Установлены значительный дефицит устойчивости (при стоянии на одной ноге) в группе пациентов с хронической недостаточностью ПКС по сравнению с контролем, а также значительная его вариабельность внутри группы пациентов с хронической недостаточностью ПКС. Этих пациентов обследовали до начала курса реабилитации (через 3–6 мес после травмы) [17]. При этом обнаружено значительное нарушение баланса при стоянии на обеих ногах по сравнению с контролем. Нормальные показатели при стоянии на поврежденной ноге отмечались после 12 и 36 мес реабилитации. Таким образом, была показана возможность восстановления статокинетической устойчивости при консервативном лечении полного разрыва ПКС.

В медикаментозной терапии особое место занимают симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые считаются базисными, поскольку имеются четкие доказательства их симптоматического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия при ОА различных локализаций [22, 23]. При травматическом повреждении сустава для получения более быстрого анальгетического эффекта и повышения биодоступности эти препараты могут назначаться парентерально.

Один из таких препаратов – Алфлутоп[1] (стандартизированный стерильный биоактивный концентрат из четырех видов мелких морских рыб, БКММР), успешно применяемый в ревматологической практике около 30 лет. Первоначально считалось, что препарат имеет антигиалуронидазную активность и стимулирует синтез эндогенной гиалуроновой кислоты. Позднее было показано, что Алфлутоп оказывает многокомпонентное действие: позитивно влияет на метаболизм хондроцитов и замедляет апоптоз; подавляет активность некоторых провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ8 и ИЛ1β и др.; замедляет деградацию экстрацеллюлярного матрикса, опосредованную матриксными металлопротеиназами (ММП), включая ADAMTS4, ММП13, ММП3, и ангиогенез; воздействует на сосудистый эндотелиальный фактор роста; стимулирует хондрогенез за счет влияния на внеклеточное высвобождение трансформирующего фактора роста β [24]. Описан также антиоксидантный эффект препарата, связанный с увеличением активности каталазы и уменьшением уровня внутриклеточного супероксид анион/пероксида водорода, что имеет значение для метаболизма митохондрий [24].

Этот препарат широко используется для лечения ОА, имеет хорошую доказательную базу, включающую двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект [25, 26].

Цель настоящей работы – определение влияния комплексного лечения с использованием инъекционного хондропротектора и специальной лечебной физкультуры на функциональное состояние (в том числе статокинетическую устойчивость) и степень выраженности ПФБС у спортсменов после реконструкции ПКС коленного сустава.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 40 мужчин (средний возраст – 24±6,6 года, масса тела – 67,4±11,5 кг), занимающихся игровыми видами спорта, перенесших реконструкцию ПКС. Больных включали в исследование через 2 мес после операции.

Критерии включения: передняя боль в коленном суставе, положительный тест Фалкерсона, явления хондромаляции фасеток надколенника 1–2-й степени по данным магнитно-резонансной томографии.

Оценивалась боль по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ (от 0 до 10, где 10 – максимальная выраженность боли); функциональное состояние коленного сустава по шкале Kujala (в баллах от 0 до 100); статокинетическая устойчивость с помощью стабилометрического исследования на стабилоплатформе «Траст-М СТАБИЛО» («Нейрокор», Россия). Исследование проводили в положении обследуемого в европейской стойке. При проведении теста Ромберга основными показателями были: площадь общего центра давления (ОЦД, в мм^2), скорость смещения ОЦД (в мм/с).

Пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. В контрольной группе (n=20) использовалась специальная методика реабилитации после реконструкции ПКС [27]. В основной группе (n=20) наряду с аналогичной методикой реабилитации пациенты получали курс внутримышечных инъекций (по 1 мл, № 20) препарата Алфлутоп. Длительность восстановительных мероприятий – 1 мес. Состояние спортсменов оценивали до и после курса реабилитации.

Исследование одобрено этическим комитетом ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистические методы включали оценку полученных данных на нормальность распределения, парный критерий Стьюдента. Использовали программу Microsoft Excel. Изменения считали значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты. Как показали данные исследования, через 1 мес после начала восстановительных мероприятий в обеих группах отмечены значимое уменьшение интенсивности боли и улучшение функционального состояния коленного сустава по опроснику Kujala (см. таблицу).

Исследование показателей статокинетической устойчивости выявило следующие закономерности. После курса реабилитации в обеих группах при стоянии с открытыми глазами отмечались уменьшение площади ОЦД ($p<0,05$) и улучшение статокинетической устойчивости, а при стоянии с закрытыми глазами – уменьшение площади ОЦД ($p<0,05$). При этом разница результатов до и после курса реабилитации в основной группе была значимо большей по сравнению с таковой в контроле ($p<0,05$). Скорость смещения ОЦД с открытыми глазами в обеих группах существенно не менялась: при стоянии с закрытыми глазами выявлена ее положительная динамика после курса реабилитации ($p<0,05$; см. таблицу).

Обсуждение. После курса восстановительного лечения у спортсменов обеих групп, перенесших реконструкцию ПКС,

[1]Biotehnos (Румыния).

Динамика клинических признаков и показателей статокинетической устойчивости при проведении курса реабилитации у пациентов основной и контрольной групп (M±SD)
Dynamics of clinical signs and indicators of statokinetic stability during the course of rehabilitation in patients of the main and control groups (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=20)			Контрольная группа (n=20)		
	исходно	после реабилитации	Δ	исходно	после реабилитации	Δ
Боль по ЧРШ	4,07±1,77	1,99±1,54*	2,08±1,65	3,86±1,69	1,63±1,4*	2,23±1,55
ФСКС	53,72±13,11	76,21±12,81*	22,49±12,96*	54,76±14,14	65,43±12,17*	10,67±13,16
Площадь ОЦД, мм^2:						
с открытыми глазами	42,59±6,52	33,2±3,81*	9,39±5,16	45,4±7,21	36,9±4,22*	8,5±5,72
с закрытыми глазами	89,8±8,11	67,21±7,72*	22,59±7,92*	90,41±10,21	79,32±8,18*	11,09±9,2
Скорость смещения ОЦД с закрытыми глазами, мм/с	16,83±5,11	10,75±4,34*	6,08 ±4,72	16,9±4,95	11,09±3,15*	5,81±4,05

Примечание. * – p<0,05; Δ – разница показателей до и после курса реабилитации; ФСКС – функциональное состояние коленного сустава по опроснику Kujala.

выявлена положительная динамика: уменьшился болевой синдром, улучшились функция коленного сустава по опроснику Kujala и статокинетическая устойчивость в позе Ромберга. В группе контроля использовалась специальная лечебная гимнастика, курсовое применение которой уменьшило интенсивность боли по ЧРШ и улучшило функцию коленного сустава, повысило статокинетическую устойчивость по площади ОЦД с закрытыми и открытыми глазами и скорости смещения ОЦД с закрытыми глазами. При этом результаты обследования по опроснику Kujala, отражающие состояние коленного сустава, включают оценку спортивной активности. Разница счета по опроснику Kujala до и после курса комплексного лечения была выше в основной группе, что свидетельствовало о лучшем уровне восстановления функции коленного сустава у этих пациентов. В основной группе после курса реабилитации показатели площади ОЦД с закрытыми глазами были значимо лучше, чем в контрольной группе. Статокинетическая устойчивость с закрытыми глазами (с исключением зрительного анализатора) в большей степени отражает проприоцептивные возможности опорно-двигательного аппарата. Улучшение ее показателей у пациентов основной группы, очевидно, было связано с увеличением функциональных способностей коленного сустава.

Применение Алфлутопа у больных основной группы вызвало значимое улучшение функции коленного сустава по сравнению с показателями в контрольной группе, что, возможно, связано с анальгетическим и противовоспалительным действием этого препарата, а улучшение показателей площади ОЦД с закрытыми глазами – с оптимизацией функции коленного сустава. Интересно, что на фоне применения Алфлутопа увеличились функциональные способности и двигательные функциональные возможности спортсменов основной группы.

Подтверждением противовоспалительного действия оригинального БКММР служат результаты исследования репарации посттравматического повреждения сухожилий у 60 половозрелых аутбредных белых крыс (30 особей получали Алфлутоп внутримышечно ежедневно по 0,05 мл в течение 30 дней, еще 30 крыс вошли в контрольную группу) [28]. Выявлено позитивное влияние препарата на репаративные процессы в сухожилии икроножной мышцы крыс.

Развитие посттравматического ОА – самое частое осложнение любой травмы сустава. Своевременное и правильное применение комплекса реабилитационных и медикаментозных методов может иметь большое значение для профилактики ОА у таких больных, однако требуются дальнейшие проспективные наблюдения для выработки правильной стратегии их ведения.

Заключение. Основные патологические изменения, возникающие после спортивной травмы коленного сустава, – воспаление, болевой синдром, нарушение функции. Комплексное применение реабилитационных мероприятий и лекарственной терапии после травматического повреждения сустава или после операций на коленном суставе у спортсменов позволяет уменьшить выраженность боли и воспаления, что сопровождается улучшением функционального состояния пораженного сустава.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray M, Vavken P, Fleming BC. The ACL handbook. Springer; 2013. 317 p.
2. Seidenberg PH, Beutler AI. Sports medicine resource manual. Saunders; 2008. 654 p.
3. Mikkelsen C, Cerulli G, Lorenzini M, et al. Closed kinetic chain alone compared to combined open and closed kinetic chain exercises for quadriceps strengthening after anterior cruciate ligament reconstruction with respect to return to sports. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003 Sep;11(5):318-21. doi: 10.1007/s00167-003-0406-3. Epub 2003 Jul 26.
4. Kartus J, Ejerhed L, Movin TEB. Iatrogenic anterior knee pain with special emphasis on the clinical, radiographical, histological, ultrastructural and biochemical aspects after anterior cruciate ligament reconstruction. In: Zaffagnini S, Dejour D, Arendt EA, editors. Patellofemoral pain, instability and arthritis. Springer; 2010. P. 111-22.
5. Senavongse W, Amis AA. The effect of articular, retinacular, or muscular deficiencies on patellofemoral joint stability. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Apr;87(4):577-82. doi: 10.1302/0301-620X.87B4.14768.
6. Sanchis-Alfonso V. Pathophysiology of

anterior knee pain. Springer; 2010. P. 1-17.
7. Inglis JT, Horak FB, Shupert CL, Jones-Rycewicz C. The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Exp Brain Res.* 1994;101(1):159-64. doi: 10.1007/BF00243226.
8. Peterka RJ. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol.* 2002 Sep;88(3):1097-118. doi: 10.1152/jn.2002.88.3.1097.
9. Diener HC, Dichgans J. On the role of vestibular, visual and somatosensory information for dynamic postural control in humans. *Prog Brain Res.* 1988;76:253-62. doi: 10.1016/s0079-6123(08)64512-4.
10. Friden T, Roberts D, Ageberg E, et al. Review of knee proprioception and the relation to extremity function after an anterior cruciate ligament rupture. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2001 Oct;31(10):567-76. doi: 10.2519/jospt.2001.31.10.567.
11. Freeman MA. Instability of the foot after injuries to the lateral ligament of the ankle. *J Bone Joint Surg Br.* 1965 Nov;47(4):669-77.
12 Guskiewicz KM, Perrin DH. Effect of orthotics on postural sway following inversion ankle sprain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1996 May;23(5):326-31. doi: 10.2519/jospt.1996.23.5.326.
13. Lentell GL, Katzman LL, Walters MR. The relationship between muscle function and ankle stability. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1990;11(12):605-11. doi: 10.2519/jospt.1990.11.12.605.
14. Mizuta H, Shiraishi M, Kubota K, et al. A stabilometric technique for evaluation of functional instability in anterior cruciate ligament-deficient knee. *Clin J Sport Med.* 1992; 2(4):235-9.
15. Spencer JD, Hayes KC, Alexander IJ. Knee joint effusion and quadriceps reflex inhibition in man. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 Apr;65(4):171-7.
16. Tropp H, Odenrick P, Gillquist J. Stabilometry recordings in functional and mechanical instability of the ankle joint. *Int J Sports Med.* 1985 Jun;6(3):180-2. doi: 10.1055/s-2008-1025836.
17. Zatterstrom R, Friden T, Lindstrand A, Moritz U. The effect of physiotherapy on standing balance in chronic anterior cruciate ligament insufficiency. *Am J Sports Med.* 1994 Jul-Aug;22(4):531-6. doi: 10.1177/036354659402200416.
18. Назаров ЕА, Селезнев АВ. Метод стабилометрии в оценке функции опоры при ортопедической патологии суставов нижних конечностей. Травматология и ортопедия XXI века: Сборник тезисов и докладов. Самара; 2006. С.273-4.
[Nazarov EA, Seleznev AV. The method of stabilometry in the evaluation of the function of support in orthopedic pathology of the joints of the lower extremities. Traumatology and orthopedics of the XXI century: A collection of abstracts and reports. Samara; 2006. P.273-4.]
19. Gauffin H, Pettersson G, Tegner Y, Troppet H. Function testing in patients with old rupture of the anterior cruciate ligament. *Int J Sports Med.* 1990 Feb;11(1):73-7. doi: 10.1055/s-2007-1024766.
20. Roberts D, Friden T, Zätterström R, et al. Proprioception in people with anterior cruciate ligament-deficient knees: comparison of symptomatic and asymptomatic patients. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1999 Oct; 29(10):587-94. doi: 10.2519/jospt.1999.29.10.587.
21. Brewer BW, Cornelius AE, van Raalte JL, et al. Age-Related Differences in Predictors of Adherence to Rehabilitation After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Athl Train.* 2003 Jun;38(2):158-62.
22. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;3(11-2):48-52.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
23. Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022;16(2):99-106.
[Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):99-106. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-10
24. Олариу Л, Димитриу Б, Эне ДМ и др. Изменение *in vitro* механизмов остеоартрита с помощью препарата Алфлутоп®. Вестник Академии румынских ученых. 2017;6(1):82-99.
[Olariu L, Dimitriu B, Ene DM, et al. *In vitro* modification of osteoarthritis mechanisms using Alflutop®. *Vestnik Akademii rumynskikh uchenykh.* 2017;6(1):82-99. (In Russ.)].
25. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter blind randomized placebo-controlled study of the symptoms of the structural-modifying effect of the drug alflutop in patients with osteoarthritis of the knee joints. Message 1 – evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
26. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter blind randomized placebo-controlled study of the symptom and structural-modifying effect of the drug alflutop in patients with osteoarthritis of the knee joints. Message 2 – evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].
27. Арьков ВВ, Миленин ОН, Миленина АИ. Реабилитация больных после аутопластического замещения передней крестообразной связки коленного сустава. В кн.: Лазишвили ГД, Королев АВ, редакторы. Повреждения передней крестообразной связки коленного сустава: диагностика, лечение, реабилитация. Москва: ИПК «Дом книги»; 2013. С. 319-40.
[Ar'kov VV, Milenin ON, Milenina AI. Rehabilitation of patients after autoplastic replacement of the anterior cruciate ligament of the knee joint. In: Lazishvili GD, Korolev AV, editors. *Povrezhdeniya perednei krestoobraznoi svyazki kolennogo sustava: diagnostika, lechenie, reabilitatsiya* [Injuries of the anterior cruciate ligament of the knee joint: diagnosis, treatment, rehabilitation]. Moscow: IPK "Dom knigi"; 2013. P. 319-40.]
28. Широков ВА, Валамина ИЕ, Исайкин ВА и др. Экспериментальное обоснование улучшения репарации посттравматического повреждения сухожилий с использованием оригинального биоактивного концентрата мелких морских рыб. Российский журнал боли. 2020;18(4):50-8.
[Shirokov VA, Valamina IE, Isaikin VA, et al. Experimental substantiation of improving the repair of post-traumatic tendon injury using an original bioactive concentrate of small marine fish. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2020;18(4): 50-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.10.2022/24.11.2022/27.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by Biotehnos. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Арьков В.В. https://orcid.org/0000-0003-2109-7510
Дмитриев А.А. https://orcid.org/0000-0002-7716-9547
Миленин О.Н. https://orcid.org/0000-0001-5264-7031
Орджоникидзе З.Г. https://orcid.org/0000-0003-4623-0883
Сичинава Н.В. https://orcid.org/0000-0002-7732-6020
Бадтиева В.А. https://orcid.org/0000-0003-4291-679X
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов

Минасов Т.Б.[1], Лила А.М.[2,3], Назаренко А.Г.[4], Сарвилина И.В.[5], Загородний Н.В.[4,6]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[3]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва; [5]ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; [6]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
[1]Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
[3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
[5]Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74;
[6]Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель *работы – изучение морфологических проявлений действия парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата (ХС) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) при проведении тотального эндопротезирования (ТЭ) КС.*

Пациенты и методы. *В открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование включено 67 пациентов (24 мужчины и 43 женщины в возрасте 41 года – 73 лет) с ОА КС III стадии и функциональной недостаточностью 2-й степени. В 1-ю (контрольную) группу вошли 35, во 2-ю (основную) группу – 32 больных. При включении в исследование все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартной суточной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно, за 2 мес до проведения ТЭ КС, получали парентеральную форму хондроитина сульфата (ХС, Хондрогард®) внутримышечно через день: первые 3 инъекции в дозе 100 мг/сут; при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, в дозе 200 мг/сут (курс – 25 инъекций). Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, индексу WOMAC, функциональный статус по шкале KOOS и индексу Лекена, выполнялись стандартная рентгенография и магнитно-резонансная томография КС с оценкой времени Т2-релаксации. ТЭ КС осуществляли по методике C. Ranawat.*

Результаты и обсуждение. *В отличие от пациентов, принимавших только НПВП, у больных, получавших ХС в течение 50 дней за 2 мес до операции, отмечены признаки адаптивной перестройки во всех слоях сохранившегося объема гиалинового хряща и уменьшение выраженности воспаления синовиальной оболочки на момент проведения ТЭ КС*

Заключение. *Полученные результаты позволяют рекомендовать применение парентеральной формы ХС (Хондрогард®) по описанной схеме за 2 мес до проведения ТЭ КС с целью улучшения морфологических характеристик хрящевой и синовиальной ткани в суставах контралатеральной нижней конечности с учетом увеличения нагрузки на нее в послеоперационном периоде.*

Ключевые слова: *остеоартрит; гиалиновый хрящ; синовиальная оболочка; морфология; хондроитина сульфат; эндопротезирование.*
Контакты: *Тимур Булатович Минасов;* ***m004@yandex.ru***
Для ссылки: *Минасов ТБ, Лила АМ, Назаренко АГ и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. Современная ревматология. 2022;16(6):55–63.*
DOI: *10.14412/1996-7012-2022-6-55-63*

Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis

Minasov T.B.[1], Lila A.M.[2,3], Nazarenko A.G.[4], Sarvilina I.V.[5], Zagorodniy N.V.[4,6]

[1]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa;
[2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[4]N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow;
[5]Medical Center Novomeditsina LLC, Rostov-on-Don; [6]RUDN University, Moscow

[1]3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [4]10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia; [5]74, Socialist Street, Rostov-on-Don 344002, Russia; [6]6, Miklukho-Maclay Street, Moscow 117198, Russia

Objective: *to study the morphological reflection of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate (CS) action in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joints (KJ) during total knee arthroplasty (TA).*

Patients and methods. *An open, prospective, controlled, randomized study included 67 patients (24 men and 43 women aged 41–73 years) with stage III knee OA and grade 2 functional insufficiency. The 1st (control) group included 35 patients, the 2nd (main) group included 32 patients. At baseline of the study, all patients were taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at a standard daily dose. Patients of the 2nd group 2 months before the TA of KJ, additionally received a parenteral form of CS (Chondroguard®), intramuscularly every other day: the first 3 injections at a dose of 100 mg/day; and if tolerability was good starting from the 4th injection, at a dose of 200 mg / day (course – 25 injections).*

The intensity of pain was assessed according to the visual analog scale, WOMAC index, functional status according to the KOOS (Knee and Osteoarthritis Outcome Score) scale and the Lequesne index, standard radiography and magnetic resonance imaging of the knee joint were performed with an assessment of the T2 relaxation time. TA KJ was carried out according to C. Ranawat method.

Results and discussion. *In contrast to patients who took only NSAIDs, in patients who received CS during 50 days within 2 months before surgery, there were signs of adaptive restructuring in all layers of the preserved volume of hyaline cartilage and a decrease in the synovial membrane inflammation at the time of TA of KJ.*

Conclusion. *The obtained results allow us to recommend the use of the parenteral form of CS (Chondroguard®) according to the described scheme within 2 months before the TA of KJ in order to improve the morphological characteristics of cartilage and synovial tissue in the joints of the contralateral lower limb, taking into account the increase in the load on it in the postoperative period.*

Keywords: *osteoarthritis; hyaline cartilage; synovial membrane; morphology; chondroitin sulfate; arthroplasty*

Contact: *Timur Bulatovich Minasov;* ***m004@yandex.ru***

For reference: *Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al.Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):55–63.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2022-6-55-63*

Демографические процессы, происходящие в современном обществе, приводят к резкому увеличению в популяции частоты заболеваний опорно-двигательной системы. Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов. Он характеризуется болью и тугоподвижностью в суставах, развитием функциональной недостаточности (ФН) и ухудшением качества жизни пациентов [1, 2]. ОА – одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью, а у пациентов старших возрастных групп – ведущая причина госпитализации. Распространенность ОА увеличивается в связи со старением населения и повышением частоты ожирения [3]. У людей в возрасте 65 лет ОА встречается в 7,5–40% случаев [4]. За последние 20 лет в России произошло удвоение количества пациентов с ОА. В настоящее время доля ОА в общей структуре ревматических заболеваний в России составляет 45–49% [5]. В большом числе наблюдений ОА является коморбидной патологией наряду с сердечно-сосудистыми и эндокринными болезнями.

ОА коленного сустава (КС) страдает более 250 млн человек во всем мире [6]. Среди хронических заболеваний ОА тазобедренного сустава и КС занимает 11-е место в мире по количеству пациентов с инвалидностью и 38-е место по влиянию на число лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability adjusted life years, DALY) [7]. Сегодня ОА крупных суставов нижних конечностей – основная причина хронического болевого синдрома у пациентов старшего возраста [8]. Распространенность хронической боли в старших возрастных группах колеблется от 27 до 86% [9, 10].

В литературе представлено много разных точек зрения на этиологию, патогенез и подходы к терапии ОА [11, 12]. Важное значение для понимания как патогенеза заболевания, так и реабилитации после эндопротезирования сустава имеют состояние субхондральной кости и системный минеральный обмен [13, 14].

Морфологическим субстратом ОА любого фенотипа является прогредиентное разрушение гиалинового хряща, которое приводит к нарушению биомеханических взаимоотношений в сегменте. Применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА сопряжено с риском неблагоприятных реакций, что обосновывает необходимость изучения альтернативных подходов к купированию болевого синдрома в остром периоде заболевания, а также к базисной терапии.

Декомпенсированная форма ОА КС [15] является основным показанием для тотального эндопротезирования (ТЭ), потребность в котором в Российской Федерации, как и во всем мире, неуклонно растет [16]. Во всех странах стремительно увеличивается число операций по замене КС искусственным эндопротезом [17]. Наиболее частая причина первичного ТЭ КС – ОА, на поздних стадиях развития которого данная операция является единственным методом устранения боли и предупреждения инвалидности. Однако даже при хирургическом вмешательстве, выполненном на высоком профессиональном уровне, у большинства пациентов после ТЭ КС длительно сохраняются функциональные нарушения, если в послеоперационном периоде не проводятся необходимые реабилитационные мероприятия [18, 19].

Известно, что после операции удовлетворены купированием болевого синдрома только 72–86% пациентов, а функцией оперированного сустава – 70–84% [20, 21]. ТЭ остается методом выбора при декомпенсированных формах ОА, в то же время риск осложнений, связанных с этим лече-

нием [17], требует изучения как эффективности двигательной реабилитации пациентов [22, 23], так и органосохраняющих подходов [8, 16].

Считается, что симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) способны восполнить дефицит субстратов для синтеза матрикса гиалинового хряща, который приводит к неэффективности его регенерации. Поэтому лечение SYSADOA при ОА можно рассматривать как заместительную терапию с субстратной специфичностью [8, 16].

Сегодня не вызывает сомнений эффективность хондроитина сульфата (ХС), для которого доказаны способность к абсорбции из кишечника и проникновение в суставные ткани после приема внутрь и парентерального введения. Терапевтический эффект ХС продемонстрирован с максимальным уровнем достоверности доказательств – 1, а его назначение имеет максимальную убедительность рекомендаций – А [16, 22, 23, 24]. Несомненно, важное значение в понимание данного факта внесли фундаментальные открытия в области молекулярной биологии конца XX в., которые обнаружили влияние сульфатированных гликозаминогликанов не только на клеточные, но и на молекулярные механизмы аутоиммунных воспалительных реакций, в частности, выявлено их ингибирующее действие на транскрипционный ядерный фактор κB [16].

Средства, содержащие ХС, применяют в качестве базисной терапии ОА. Они относятся к SYSADOA и, согласно АТХ-классификации, входят в группу M01AX Нестероидные противовоспалительные препараты другие [24–26]. Бо́льшая часть ХС производится в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [27]. Внутримышечное (в/м) введение ХС позволяет увеличить его биодоступность, что может не только повышать эффективность терапии, но и приводить к более быстрому развитию симптоматического эффекта. В Российской Федерации доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях [28]. Фармакокинетические характеристики парентеральной формы ХС (большой объем распределения, длительный период полувыведения, большая площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», длительная экскреция с мочой) свидетельствуют о высокой степени биодоступности препарата, что ускоряет время наступления обезболивающего эффекта, который наблюдается в среднем через 3–4 нед после начала терапии (25–30 инъекций).

Представлены экспериментальные и клинические подтверждения перспективности использования ХС в периоперационный период [29]. Применение стандартизированных препаратов ХС (например, Хондрогард®[1]) при подготовке к ТЭ суставов и в период послеоперационной реабилитации потенциально может улучшить исходы операции.

Цель работы – исследование морфологических проявлений действия высокоочищенного ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) у пациентов с ОА КС при проведении ТЭ КС.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование, которое было одобрено локальными этическими комитетами ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа), ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии» (Уфа), протокол №1/02 от 01.02 2022 г.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 75 лет; наличие рентгенологически подтвержденного ОА КС III стадии по Kellgren–Lawrence, соответствующего классификационным критериям ОА КС и диагностическим критериям ОА КС EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; ФН 2; декомпенсированая форма заболевания (общий счет 25 по скрининг-системе) [15]; отсутствие любых заболеваний суставов в период до появления ОА КС; интенсивность боли в покое 40 мм и при ходьбе 55 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); функциональный индекс Лекена >8 и <13 баллов; отсутствие терапии препаратами из группы SYSADOA на протяжении минимум 60 дней до включения в исследование; подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: впервые возникшая боль в суставах в течение ближайших 3 нед; боль при ходьбе <40 мм по ВАШ; ОА I–II стадии по Kellgren–Lawrence; хирургическое лечение в анамнезе; аутоиммунные, онкологические заболевания, болезни крови; наличие грубых и обширных посттравматических рубцов, спаянных с подлежащей костью в области КС; признаки острого тромбофлебита; психические нарушения; умеренные и тяжелые когнитивные нарушения; болезнь Паркинсона; обострение сердечно-сосудистых заболеваний; высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин; декомпенсированная стадия сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы; печеночная недостаточность; старческая астения; гипергидратация; жалобы на диспепсию; обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год; хронический эрозивный гастрит; COVID-19, перенесенный в последние 6 мес; лечение пероральными формами ХС и/или глюкозамином, диацереином, неомыляемыми соединениями авокадо и сои; индивидуальная непереносимость ХС, НПВП; участие в другом клиническом исследовании по препаратам из группы SYSADOA, НПВП, диацереину, неомыляемым соединениям авокадо и сои в течение 60 дней до начала исследования; наличие административных препятствий для включения в исследование.

Клиническое исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии», ООО «Медицинский центр «Новомедицина».

В исследование включено 67 пациентов (24 мужчины и 43 женщины в возрасте 41 года – 73 лет) с ОА КС III стадии по Kellgren–Lawrence и ФК 2, наблюдавшихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2020 по 2022 г. В 1-ю (контрольную) группу вошли 35, во 2-ю (основную) группу – 32 больных ОА КС. Все пациенты при

[1]ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

Характеристика больных ОА
Characteristics of patients with knee OA

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=32)	p
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [52; 67,5]	57 [49; 68]	0,72
Женщины, n (%)	21 (60)	22 (68,7)	0,06
ИМТ, кг/м^2, Me [25-й; 75-й перцентили]	28 [26,4; 29,4]	26,5 [24; 31,2]	0,06
Число коморбидных заболеваний, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,43
Индекс коморбидности Charlson, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [5; 6]	5 [5; 6]	0,85
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 13]	10,5 [8; 13]	0,06
Интенсивность боли при ходьбе по ВАШ, мм, M±SD (min-max)	64,0±8,9 (55–80)	67,5±9,7 (55–80)	0,88
Интенсивность боли в покое по ВАШ, мм, M±SD (min-max)	41,5±1,7 (39–44)	41±1,7 (39–44)	0,39
Боль по WOMAC, мм, M±SD (min-max)	230±2,9 (226–234)	228,9±2,9 (226–234)	0,18
Индекс Лекена, M±SD (min-max)	11±0,8 (10–12)	10,9 ±0,8 (10–12)	0,72
Интенсивность боли по KOOS, M±SD (min-max)	26±6,7 (12–35)	24,1±5,9 (11–36)	0,08
Время Т2-релаксации, мс, M±SD (min-max)	39,6±1,0 (38-41)	39,7±1,3 (38–42)	0,80
III рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence, n (%)	32 (100)	35 (100)	–
2-я степень ФН, n (%)	32 (100)	35 (100)	–

включении в исследование принимали НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно получали парентеральную форму ХС (Хондрогард®) в/м через день: первые 3 инъекции в дозе 100 мг/сут, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, в дозе 200 мг/сут (курс – 25 инъекций) за 2 месяца до проведения ТЭ КС.

При включении в клиническое исследование оценивались интенсивность боли по ВАШ и индексу WOMAC, функциональное состояние КС и активность пациента в повседневной и спортивной жизни по шкале KOOS (Knee and Osteoarthritis Outcome Score) и индексу Лекена. Проводилась рентгенография КС в прямой и боковой проекциях [5]. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) КС выполняли на аппарате Toshiba Medical Systems "Excelart Vantage" 1,5Т (Япония). Оценку суставного хряща осуществляли по классификации Международного общества репарации суставного хряща (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS), в соответствии с которой выделяют четыре стадии изменений хряща по данным МРТ [30]. МРТ выполняли с Т2-картированием и вычислением времени Т2-релаксации, которое отражает темпы дегенеративных изменений в хрящевой ткани.

ТЭ КС проводилось на основе данных рентгенометрического анализа по методике C. Ranawat: операция планировалась с учетом угла отклонения анатомической и механической оси бедренной кости (3–9°) [31]. Применяли системы полусвязанной фиксации без сохранения крестообразных связок. Выполняли парапателлярный доступ к суставу, релиз мягких тканей, вскрытие канала бедренной кости, резекцию эпифизов бедренной (с внутренней навигацией) и большеберцовой (с наружной навигацией) костей и цементную фиксацию компонентов эндопротеза. При наличии остеофитов проводилась краевая моделирующая резекция надколенника.

Для морфологического анализа были получены биообразцы субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы. Для гистологического исследования биообразцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм готовили на микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином. Структура хряща изучалась с помощью цифрового сканирующего микроскопа 3DHISTECH Pannoramic 250 Flash (Carl Zeiss, Германия) с увеличением 125 и 250. Количественный анализ морфологических параметров проведен при помощи пакета ImagrJ 1.46 (https://imagej.nih.gov/ij/). Расчеты выполнены с учетом рекомендаций по стереометрическому анализу. Выраженность синовита оценивали по гистопатологической шкале синовита (General Synovitis Score, GSS) [32].

Статистическую обработку материала исследования проводили в среде пакета статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Рандомизацию в исследовании выполняли методом стратифицированной случайной выборки на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, масса тела, рост, пол, среднее число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, ФН по KOOS и индексу Лекена, продолжительность обострения болевого синдрома в КС, рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence). Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с применением теста Колмогорова–Смирнова. Описательный анализ исследования, оценка эффективности и безопасности терапии включали основные статистические показатели –

медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й и 75-й перцентили]). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, для сравнения частоты признака применяли точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице. Пациенты основной и контрольной групп статистически значимо не различались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), среднему числу коморбидных заболеваний и индексу коморбидности Charlson, длительности ОА, интенсивности боли по ВАШ, шкале KOOS, индексу WOMAC, функциональному индексу Лекена, рентгенологической стадии ОА по Kellgren–Lawrence, времени Т2-релаксации, ФН.

Результаты гистологического исследования у пациентов основной и контрольной групп представлены на рис. 1–8. У пациентов контрольной группы при гистологическом исследовании гиалинового хряща бедренной (рис. 1, *а*, *б*) и большеберцовой (рис. 1, *в*, *г*) костей выявлены значительные участки деструкции, преимущественно в поверхностной и глубокой зонах. В хряще бедра под поверхностным слоем, содержащим одиночные клетки, ткань заполнена многочисленными хаотично расположенными клетками. Хондроциты имеют признаки апоптоза, количество клеток – не более 2. В промежуточной зоне формируются деформированные остеоны, в глубокой зоне хряща, на границе с костью, встречаются участки с дистрофическими изменениями в виде запустевших лакун. Межклеточный матрикс воспринимает красители слабо и неравномерно: встречаются участки гомогенного, равномерно окрашенного основного вещества и участки с частично нарушенными тинкториальными свойствами. Отмечается значительное количество капиллярных петель, проникающих в хрящевую ткань со стороны субхондральной кости (см. рис. 1, *а*, *б*). Таким образом, у пациентов контрольной группы структура суставного хряща бедренной кости на момент проведения ТЭ КС имела множественные проявления дегенеративных изменений.

У них также обнаружены значительные зоны оссификации преимущественно в глубокой и промежуточной зоне гиалинового хряща большеберцовой кости с формированием деформированных остеонов (см. рис. 1, *в*, *г*). Поверхностная зона хряща большеберцовой кости разрушена. В центре он представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками. Глубже располагается бесструктурный матрикс с редкими клеточными кластерами пролиферирующих клеток. В глубокой зоне отсутствуют типичные колонковые структуры, клетки располагаются поодиночке. В этой зоне матрикс окрашивается дискретно (см. рис. 1 *в*), хрящ представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками и кластерами пролиферирующих фибробластоподобных клеток с остатками структуры гиалинового хряща в глубокой зоне и значительными участками оссификации.

Обнаружены признаки выраженного хронического экссудативного воспаления с полнокровием сосудов на уровне посткапилляров и венул (рис. 5, *а*), а также формирование участков склерозирования и рубцевания за счет аморфных коллагеновых фибрилл, характерных для рыхлой неоформленной соединительной ткани на различных этапах ее диф-

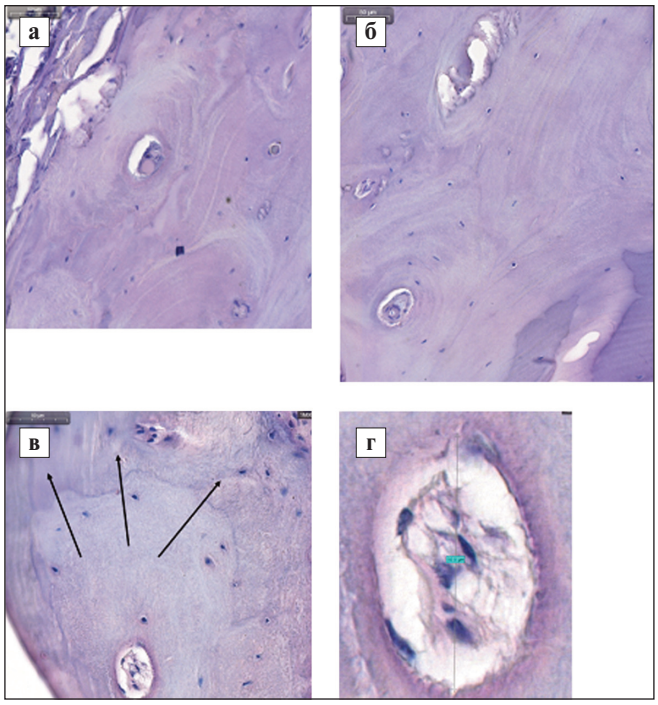


Рис. 1. *Гиалиновый хрящ больных контрольной группы: а – участки оссификации и атрофии (бедренная кость); б – формирование остеонов (бедренная кость); в – инвазия остеоидной ткани в гиалиновый хрящ (стрелки; большеберцовая кость); г – гаверсов канал (большеберцовая кость)*[2]

Fig. 1. *Hyaline cartilage of patients in the control group: a – areas of ossification and atrophy (femur); b – formation of osteons (femur); c – invasion of osteoid tissue into hyaline cartilage (arrows; tibia); d – haversian canal (tibia)*

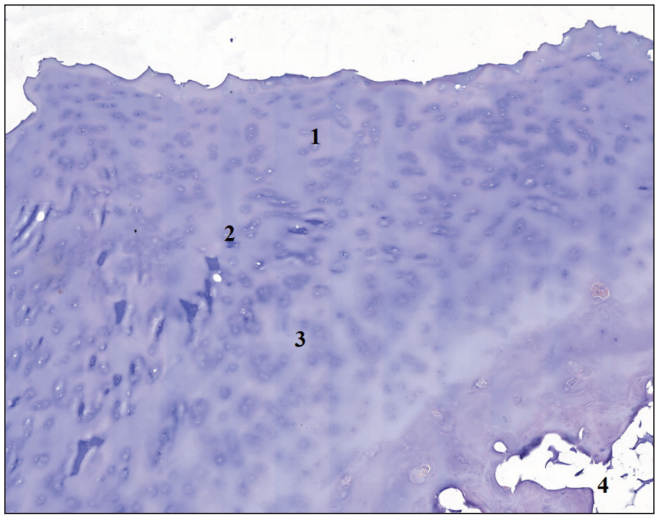


Рис. 2. *Гиалиновый хрящ (бедренная кость) больных основной группы. Элементы адаптивной перестройки: 1 – поверхностная зона, 2 –промежуточная зона, 3 – глубокая зона, 4 – субхондральная кость*

Fig. 2. *Hyaline cartilage (femur) of patients in the main group. Elements of adaptive restructuring: 1 – superficial zone, 2 – intermediate zone, 3 – deep zone, 4 – subchondral bone*

[2]Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net

Рис. 3. *Гиалиновый хрящ (большеберцовая кость) больных основной группы. Формирование изогенных групп в глубокой зоне*
Fig. 3. *Hyaline cartilage (tibia) of patients in the main group. Isogenic groups formation in the deep zone*

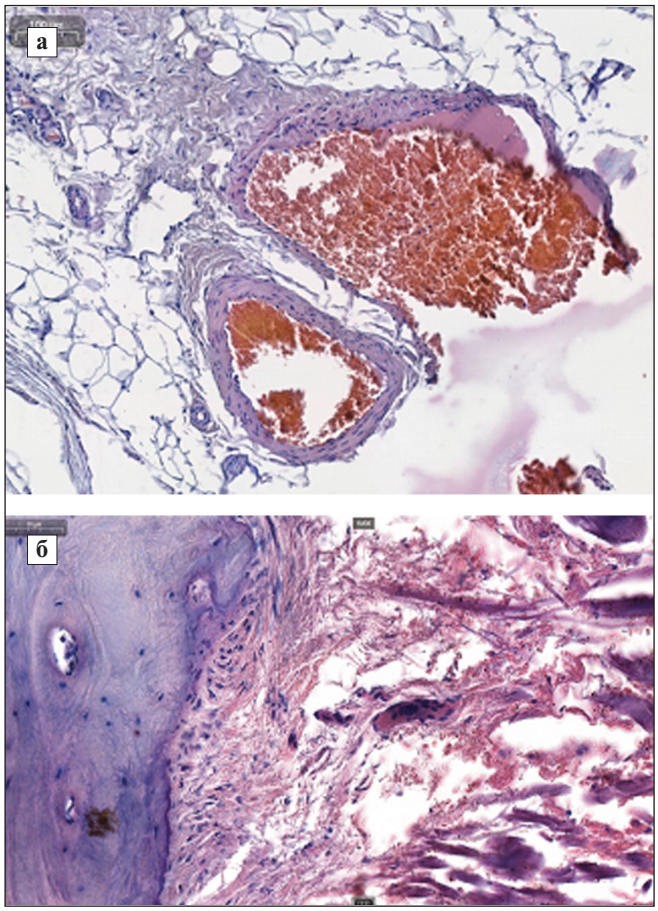


Рис. 5. *Синовиальная оболочка КС больных контрольной группы: а – полнокровие сосудов на фоне хронического экссудативного воспаления; б – элементы хронической энтезопатии на границе субхондральной кости*
Fig. 5. *The KJ synovial membrane of patients in the control group: a – vascular plethora on the background of chronic exudative inflammation; b – elements of chronic enthesopathy on the border of the subchondral bone*

ференцировки (рис. 5, *б*). При этом количество клеток в субсиновиальном слое повышено, и они представлены в основном фибробластами/фиброцитами. Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила 7 баллов, что указывало на активное воспаление.

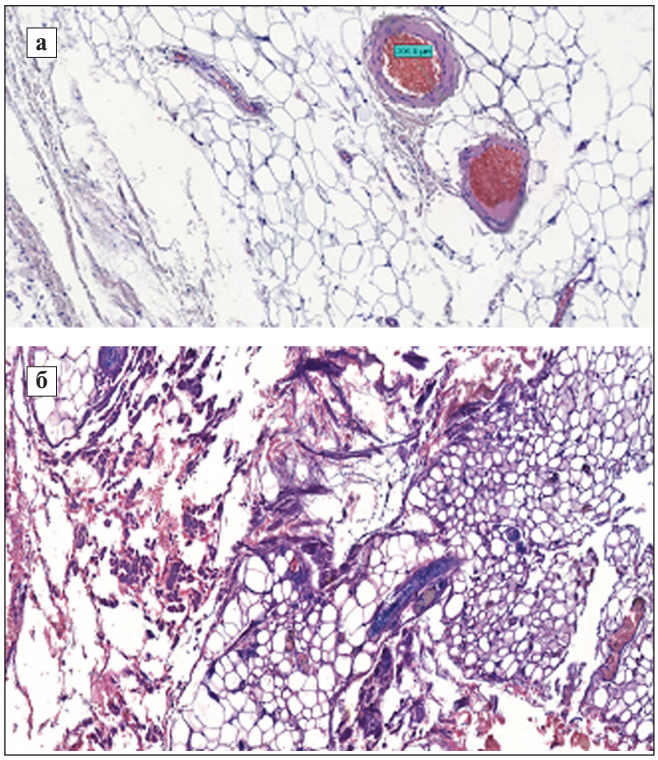


Рис. 4. *Синовиальная оболочка КС больных основной группы: а – посткапиллярные венулы; б – значимо менее выраженные признаки экссудативного воспаления и атрофии*
Fig. 4. *KJ synovial membrane of patients in the main group: a – postcapillary venules; b – significantly less pronounced signs of exudative inflammation and atrophy*

Гиалиновый хрящ бедренной (рис. 2) и большеберцовой (рис. 3) костей пациентов основной группы имел признаки адаптивной перестройки. Под поверхностным слоем располагаются округлые клетки, напоминающие малодифференцированные хондроциты. В гомогенном матриксе встречаются регенераты из малодифференцированных хондробластов. Глубокая и промежуточная зоны гиалинового хряща интенсивно воспринимают краситель (см. рис. 2), особенно вокруг изогенных групп хондроцитов. Количество хондроцитов в лакунах – 2 и более клеток с четко визуализируемыми базофильными ядрами (см. рис. 3). Интенсивная окраска в регенератах и колонкообразных структурах свидетельствует об активном синтезе гликозаминогликанов. Хрящ пациентов основной группы, получавших до операции парентеральный препарат ХС, содержит области с активными регенераторными процессами, а также с недифференцированными клетками.

Синовиальная оболочка и капсула сустава у пациентов основной группы имели значимо меньше признаков экссудативного воспаления и атрофии (рис. 4, *а*, *б*) по сравнению с контролем, диаметр посткапиллярных венул – 30–50 мкм, что сопоставимо со средними физиологическими параметрами. Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила 3 балла, что указывало на низкую активность воспаления. По-видимому, проведение курса лечения парентеральным препаратом ХС способствовало уменьшению морфологических проявлений синовита при ОА КС.

Плотность изогенных групп хондроцитов суставного хряща бедренной кости у пациентов основной группы в глу-

бокой зоне хряща достигает 1720±230 ед/мм², что значимо выше, чем в контрольной группе, в которой аналогичный параметр составил 1340±250 ед/мм² (p<0,05; рис. 6).

Аналогичная закономерность отмечалась для суставного хряща мыщелков большеберцовой кости (p<0,05; рис. 7). Не выявлено статистически значимых различий по показателю «Диаметр изогенных групп суставного хряща» бедренной и большеберцовой костей. Отмечалась тенденция к увеличению этого параметра в центральной и краевой зоне гиалинового хряща у пациентов, получавших ХС (рис. 8).

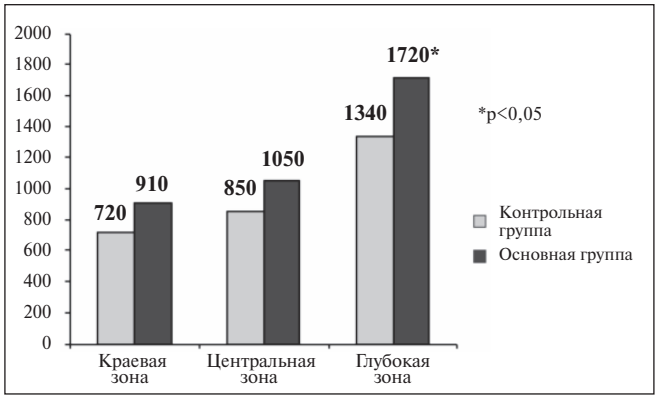


Рис. 6. *Плотность изогенных групп суставного хряща мыщелков бедренной кости, количество на 1 мм²*
Fig. 6. *Density of isogenic groups of articular cartilage of the femoral condyles, number per 1 mm²*

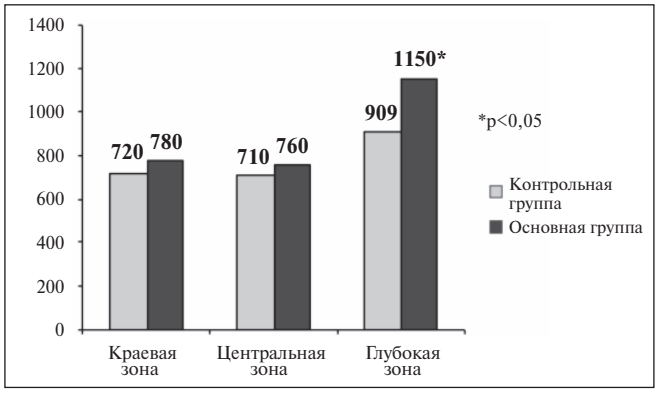


Рис. 7. *Плотность изогенных групп суставного хряща проксимального метаэпифиза большеберцовой кости, количество на 1 мм²*
Fig. 7. *Density of isogenic groups of articular cartilage of the proximal metaepiphysis of the tibia, number per 1 mm²*

Обсуждение. Полученные нами результаты морфологического анализа гиалинового хряща мыщелков бедренной и большеберцовой костей у пациентов, принимавших НПВП при включении в исследование, свидетельствуют об увеличении содержания дистрофически измененных хондроцитов. Изменения этих клеток варьировались от появления крупных пустот в клетках до деструкции цитоплазмы; в части клеток хряща полностью разрушены цитоплазма и ядро; характерно также увеличение лакунообразных пустот вокруг клеток, часть из которых выглядят полностью электронно-прозрачными, другие содержат очень рыхло расположенный зернистый компонент (протеогликаны) и еще реже – отдельные тонкие коллагеновые фибриллы. Морфологические изменения хондроцитов в поверхностной, промежуточной и глубокой зонах гиалинового хряща сопровождаются нарушением синтеза коллагена II типа, а также коллагенов III, IX, XI и VI типов, которые играют важную роль в регулировании механотрансдукции хондроцитов и опосредуют биомеханические свойства внеклеточного матрикса. Параллельно регистрируется нарушение синтеза и функции протеогликанов, имеющих одну или несколько цепей гликозаминогликанов, представленных аггреканом, в котором цепи ХС и кератансульфата прикреплены к продолговатой белковой сердцевине [33], версиканом в глубокой зоне хряща, бигликаном и декорином, содержащими цепи дерматансульфата, фибромодулином и люмиканом, содержащими цепи кератансульфата [34], а также перлеканом и лубрицином [35, 36]. В результате аггрекан не связывает фибриллы коллагена II типа и не удерживает воду, что дополнительно способствует нарушению биомеханических характеристик суставного хряща. Обнаруженные нами морфологические признаки активного хронического экссудативного воспаления в синовиальной оболочке КС пациентов, принимавших НПВП до ТЭ КС, свидетельствуют о существенном нарушении гомеостаза хряща, которое может быть вызвано изменениями фенотипа хондроцитов и сопутствующей активацией ферментов, разрушающих матрикс, а также нарушением баланса в экспрессии поверхностных рецепторов к различным цитокинам и ростовым факторам [37].

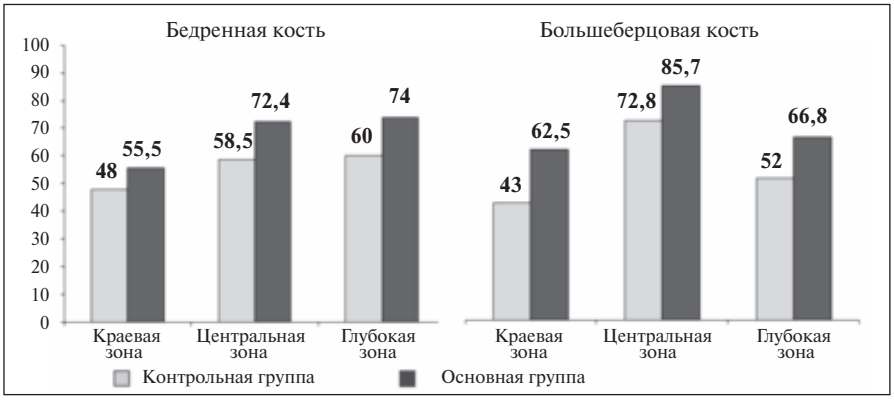


Рис. 8. *Диаметр изогенных групп суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, мкм*
Fig. 8. *Diameter of isogenic groups of articular cartilage of the femur and tibia, μm*

При мофологическом исследовании биоматериала пациентов с декомпенсированной формой ОА КС, применявших парентеральный ХС за 2 месяца до ТЭ КС, были выявлены изменения, которые могут быть обусловлены действием парентеральной формы высокоочищенного ХС. Признаки экссудативного воспаления и дегенеративной атрофии в синовиальной оболочке были выражены существенно меньше, чем в контроле. Наблюдалась адаптивная перестройка гиалинового

хряща бедренной и большеберцовой костей. Она сопровождалась появлением в поверхностном слое малодифференцированных хондроцитов, в гомогенном матриксе – регенератов из малодифференцированных хондробластов, увеличением плотности изогенных групп хондроцитов и количества хондроцитов с четко визуалируемыми базофильными ядрами, а также признаками активного синтеза гликозаминогликанов.

Кроме того, применение парентеральной формы высокоочищенного ХС продемонстрировало важное преимущество фармакокинетики инъекционных форм лекарственного средства, обеспечивающее быстрое достижение его терапевтических концентраций в суставных тканях. Положительная динамика морфологических изменений, отмечавшаяся на фоне данной терапии, позволяет говорить о противовоспалительном и структурно-модифицирующем действии парентеральной формы ХС на уровне гиалинового хряща и синовиальной оболочки при декомпенсированной форме ОА КС. Для получения более полной информации о механизмах действия данного препарата требуются дополнительные исследования.

Заключение. Несмотря на декомпенсированный характер ОА КС, парентеральное введение ХС в течение 50 дней за 2 мес до ТЭ СК привело к адаптивной перестройке во всех слоях гиалинового хряща и уменьшению выраженности воспаления в синовиальной оболочке КС, что подтверждено результатами морфологического исследования биообразцов тканей КС, полученных у пациентов при проведении ТЭ КС. Результаты морфологической оценки хрящевой и синовиальной ткани оперируемого сустава у пациентов, получавших ХС, позволяют думать о возможности благоприятного действия препарата на суставные ткани контралатеральной нижней конечности, испытывающей увеличение нагрузки в послеоперационном периоде.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать применение парентеральной формы ХС (Хонрогард®) в установленном эффективном режиме за 2 мес до проведения ТЭ КС с целью улучшения морфологических характеристик хрящевой и синовиальной ткани в суставах контралатеральной нижней конечности с учетом увеличения нагрузки на нее в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380(9859):2197-223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
2. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56. Epub 2003 Nov 14.
3. Bijlsma J, Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377 (9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736 (11)60243-2.
4. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed.* 2020 May 11; 91(2):274-296. doi: 10.23750/abm.v91i2.9094.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
[Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
6. Vos T, Flaxman A, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec15;380(9859): 2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
7. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
8. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. Русский медицинский журнал. 2021; (6):68-74.
[Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(6):68-74. (In Russ.)].
9. Cedraschi C, Ludwig C, Allaz AF, et al. Pain and health-related quality of life (HRQoL): a national observational study in community-dwelling older adults. *Eur Geriatr Med*. 2018 Dec;9(6):881-889. doi: 10.1007/s41999-018-0114-7. Epub 2018 Sep 25.
10. Molton I, Terrill A. Overview of persistent pain in older adults. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):197-207. doi: 10.1037/a0035794.
11. Новоселов КА, Корнилов НН, Куляба ТА. Повреждения и заболевания коленного сустава. В кн.: Корнилов НВ, редактор. Травматология и ортопедия. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2006. Т. 3. С. 213-438.
[Novoselov KA, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injuries and diseases of the knee joint. In: Kornilov NV, editor. *Travmatologiya i ortopediya* [Traumatology and orthopedics]. Saint-Petersburg: Gippokrat; 2006. Vol. 3. P. 213-438].
12. Martel-Pelletier J, Barr A, Cicuttini F, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
13. Кочиш АЮ. Возможности и перспективы использования препаратов двойного действия для фармакотерапии системного остеопороза у пациентов с переломами костей. Травматология и ортопедия России. 2012;(2):99-104.
[Kochish AYu. Possibilities and prospects of using dual-acting drugs for pharmacotherapy of systemic osteoporosis in patients with bone fractures. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012;(2):99-104. (In Russ.)].
14. Нурлыгаянов РЗ. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в Республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии. 2015;(1):7-9.
[Nurlygayanov RZ. The level of vitamin D in persons over 50 years of age, permanently residing in the Republic of Bashkortostan, during the period of maximum insolation. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;(1):7-9. (In Russ.)].
15. Дубровин ГМ, Лебедев АЮ. Прогнозирование и профилактика развития посттравматического гонартроза при внутрисуставных переломах костей коленного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(12):106-10.
[Dubrovin GM, Lebedev AYu. Prediction and prevention of the development of post-traumatic gonarthrosis in intra-articular fractures of the knee joint. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(12):106-10. (In Russ.)].
16. Зонова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47-53.
[Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53.
17. Загородний НВ, редактор. Остеоартрит. История и современность. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
[Zagorodnii NV, editor. *Osteoartrit. Istoriya i sovremennost'* [Osteoarthritis. History and modernity]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021].
18. National Joint Replacement Registry. Demographics of knee arthroplasty. 2011.

http://www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/documents/AnnualReports2011/Demographics_of_ Knee_Arthroplasty_2011.pdf.
19. Perala A. Hip- and knee arthroplasties in Finland 2010. National Institute for Health and Welfare 2011. Report No.: 23/2011.
20. Franklin P, Li W, Ayers D. The Chitranjan Ranawat Award: functional outcome after total knee replacement varies with patient attributes. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Nov; 466(11):2597-604. doi: 10.1007/s11999-008-0428-8.
21. Bade M, Kohrt W, Stevens-Lapsley J. Outcomes before and after total knee arthroplasty compared to healthy adults. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010 Sep;40(9):559-67. doi: 10.2519/jospt.2010.3317.
22. Bourne R, Chesworth B, Davis A, et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9.
23. Болобошко КБ, Ходьков ЕК. Анализ ранних результатов тотального эндопротезирования коленного сустава. Вестник ВГМУ. 2017;16(3):75-83.
[Balaboshka KB, Khadzkou YK. The analysis of the early total knee joint arthroplasty results. *Vestnik VGMU.* 2017;16(5):75-83. (In Russ.)].
24. Минасов ТБ, Ханин МЮ, Минасов ИБ. Диафизарные переломы большеберцовой кости: блокированный или расширяющийся гвоздь? Гений ортопедии. 2009;(4):110-3.
[Minasov TB, Khanin MYu, Minasov IB. Diaphyseal fractures of the tibia: blocked or expanding nail? *Genii ortopedii.* 2009;(4):110-3. (In Russ.)].
25. Минасов ТБ. Комплексная реабилитация после повреждений коленного сустава. Гений ортопедии. 2010;(4):29-31.
[Minasov TB. Comprehensive rehabilitation after knee joint injuries. *Genii ortopedii.* 2010;(4):29-31. (In Russ.)].
26. Гиноян АО. Особенности артропластики при двустороннем гонартрозе. Креативная хирургия и онкология. 2019; 9(3):194-198.
[Ginoyan AO. Features of arthroplasty in bilateral gonarthrosis. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2019;9(3):194-198. (In Russ.)].
27. Стрижков АЕ. Прикладное значение виртуальных анатомических моделей. В кн.: Моделирование биологических и медицинских систем. Москва; 2014. С. 97-101.
[Strizhkov AE. The applied value of virtual anatomical models. In: *Modelirovanie biologicheskikh i meditsinskikh system* [Modeling of biological and medical systems]. Moscow; 2014. S. 97-101].
28. Minasov T. Possibilities of hip arthroplasty on the background of impaired bone metabolism. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2015;14(6-3):53-7.
29. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):399-410.
[Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of osteoarthritis treatment with Chondrogard. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya.* 2020;13(4):399–410. (In Russ.)].
30. Nguyen J, Liu F, Blankenbaker D, et al. Juvenile osteochondritis dissecans: cartilage T2 mapping of stable medial femoral condyle lesions. *Radiology.* 2018 Aug;288(2):536-43. doi: 10.1148/radiol.2018171995. Epub 2018 May 15.
31. Ranawat C, Dorr L, Inglis A. Total hip arthroplasty in protrusio acetabuli of rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 1980 Oct; 62(7):1059-65.
32. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology.* 2006 Oct;49(4):358-64. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x.
33. Roughley P. Articular cartilage and changes in arthritis noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res.* 2001;3(6):342-7. doi: 10.1186/ar326. Epub 2001 Sep 13.
34. Ng H, Alvin Lee K, Shen Y. Articular Cartilage: Structure, Composition, Injuries and Repair. *JSM Bone and Joint Dis.* 2017;1(2): 1010.
35. Costell M, Gustafsson E, Aszydi A, et al. Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes. *J Cell Biol.* 1999 Nov 29;147(5):1109-22. doi: 10.1083/jcb.147.5.1109.
36. Nakagawa Y, Muneta T, Otabe K, et al. Cartilage derived from bone marrow mesenchymal stem cells expresses lubricin *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2): e0148777. doi: 10.1371/journal.pone.0148777. eCollection 2016.
37. Flannery C, Hughes C, Schumacher B, et al. Articular cartilage superficial zone protein (SZP) is homologous to megakaryocyte stimulating factor precursor and is a multifunctional proteoglycan with potential growth-promoting, cytoprotective, and lubricating properties in cartilage metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Jan 27;254(3):535-41. doi: 10.1006/bbrc.1998.0104.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.10.2022/02.12.2022/04.12.2022

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.

Минасов Т.Б. https://orcid.org/0000-0003-1916-3830
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Назаренко А.Г. https://orcid.org/0000-0003-1314-2887
Сарвилина И.В. https://orcid.org/0000-0002-5933-5732
Загородний Н.В. https://orcid.org/0000-0002-6736-9772

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей

Феклистов А.Ю.[1], Воробьева Л.Д.[1], Алексеева О.Г.[1], Сухинина А.В.[1], Андрианова И.А.[1], Меньшикова И.В.[2], Сороцкая В.Н.[3], Зоткин Е.Г.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва; [3]ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3]Россия, 300012, Тула, просп. Ленина, 92

Цель *исследования – оценить эффективность терапии препаратом АМБЕНЕ®Био (АБ) в сопоставлении с препаратом сравнения (биоактивный концентрат из мелких морских рыб, БКММР) у пациентов с остеоартритом (ОА) крупных и мелких суставов в рутинной клинической практике.*

Пациенты и методы. *В многоцентровое наблюдательное нерандомизированное сравнительное исследование КОЛИБРИ включено 233 пациента с ОА мелких суставов кистей (СК) или коленных суставов (КС) из трех российских центров (два – в Москве и один – в Туле). Из анализа были исключены пациенты с генерализованной формой ОА. Остальные больные были разделены на две группы в зависимости от локализации ОА. В первую группу вошли 174 пациента с ОА КС, 105 из которых получали АБ, а 69 – препарат сравнения (БКММР) по той же схеме. Вторая группа состояла из 21 женщины с ОА СК: 13 пациенткам был назначен АБ, а 8 – препарат сравнения.*

Длительность исследования составила в среднем 330±14 дней, общее число визитов – 4. Основным показателем эффективности была динамика боли при движении по ВАШ (0–100 мм) через 30±7 дней после начала лечения по сравнению с исходным значением. Всем пациентам выполнялись рентгенография СК и КС, а также УЗИ пораженных суставов.

Результаты и обсуждение. *Оба препарата у пациентов с ОА обеспечивали существенное клиническое улучшение, что согласуется с данными других работ со схожим дизайном и длительным сроком наблюдения. Эти данные подтверждают симптом-модифицирующие свойства представленной группы комбинированных препаратов для лечения ОА. Отечественный инъекционный препарат АБ при ОА не уступал по эффективности зарубежному БКММР. Согласно критериям OMERACT-OARSI ответили на лечение АБ и препаратом сравнения 85,2 и 88,9% пациентов соответственно. В обеих группах у половины больных удалось отказаться от дальнейшего использования на постоянной основе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).*

Заключение. *Применение АБ сопровождалось не только уменьшением выраженности клинической симптоматики ОА, но и снижением суточной потребности в НПВП примерно в 2 раза.*

Ключевые слова: *остеоартрит; коморбидность; симптоматические препараты замедленного действия; АМБЕНЕ®Био.*

Контакты: *Евгений Германович Зоткин;* ***ezotkin@mail.ru***

Для ссылки: *Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ и др. Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей. Современная ревматология. 2022;16(6):64–72.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-64-72*

Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis

Feklistov A.Yu.[1], Vorobieva L.D.[1], Alekseeva O.G.[1], Sukhinina A.V.[1], Andrianova I.A.[1], Menshikova I.V.[2], Sorotskaya V.N.[3], Zotkin E.G.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]Tula State University, Tula

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; [3]92, Lenina Prospect, Tula 300012, Russia

Objective: *to evaluate the effectiveness of therapy with AMBENE®Bio (AB) in comparison with the comparator drug (bioactive concentrate of small marine fish, BCSMF) in patients with osteoarthritis (OA) of large and small joints in routine clinical practice.*

Patients and methods. *KOLIBRI multicenter, observational, non-randomized, comparative study included 233 patients with OA of the small hand joints (HJ) or knee joints (KJ) from three Russian centers (two in Moscow and one in Tula). Patients with a generalized form of OA were excluded from the analysis. The remaining patients were divided into two groups depending on the localization of OA. The first group included 174 patients with knee OA, 105 of them received AB, and 69 received the reference drug (BCSMF) according to the same regimen. The second group consisted of 21 women with HJ OA: 13 patients were prescribed AB, and 8 – the reference drug.*

The duration of the study averaged 330±14 days, the total number of visits was 4. The main indicator of effectiveness was the dynamics of pain during movement according to VAS (0–100 mm) 30±7 days after the start of treatment compared with the baseline value. All patients underwent radiography of the HJ and KJ, as well as ultrasound of the involved joints.

Results and discussion. *Both drugs provided significant clinical improvement in patients with OA, which is consistent with other studies with similar design and long follow-up. These data confirm the symptom-modifying properties of the presented group of combined drugs in the OA treatment. The Russian injectable drug AB in OA was not inferior in effectiveness to the foreign BCSMF. According to the OMERACT-OARSI criteria, 85.2% and 88.9% of patients, respectively, responded to treatment with AB and the reference drug. In both groups, half of the patients managed to stop further use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on a regular basis.*

Conclusion. *The use of AB was accompanied not only by a decrease in the severity of clinical symptoms of OA, but also by a decrease in the daily requirement for NSAIDs almost by 2 times.*

Keywords: *osteoarthritis; comorbidity; symptomatic slow-acting drugs; AMBENE®Bio.*

Contact: *Evgeny Germanovich Zotkin;* ***ezotkin@mail.ru***

For reference: *Feklistov AYu, Vorobieva LD, Alekseeva OG, et al. Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):64–72.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2022-6-64-72*

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов. Число больных ОА во всем мире превышает 500 млн, что составляет около 7% населения земного шара. Особенно высока его встречаемость у людей старше 65 лет [1], однако эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте заболеваемости ОА среди лиц моложе 65 лет, прежде всего вследствие увеличения числа случаев ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа, травматизации, а также в связи с улучшением диагностики на ранней стадии болезни [2]. ОА представляет собой сложное с точки зрения механизмов развития и многофакторное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями во всех тканях сустава, включая хрящ, субхондральную кость, связки, суставную капсулу и синовиальную оболочку [3]. Считается, что поражение любой из этих структур может способствовать высвобождению медиаторов, активирующих различные внутриклеточные воспалительные пути, что ведет к повреждению суставного хряща [4]. Важную роль в этом процессе играет воспаление синовиальной оболочки, которое обусловливает формирование клинической симптоматики ОА и способствует прогрессированию структурных изменений пораженных суставов.

Известно, что синовит, подтвержденный с помощью магнитно-резонансной томографии или УЗИ, ассоциируется с прогрессированием характерных для ОА рентгенологических изменений пораженных суставов [5–9]. Как правило, стойкий синовит сочетается с наличием более интенсивной боли. При этом увеличение его продолжительности сопровождается усугублением повреждения хряща [10], которое, в свою очередь, может стать причиной увеличения интенсивности артралгий. В исследовании L. MacFarlane и соавт. [8] было показано, что потеря хряща на 0,1 мм в течение 24 мес ассоциировалась с нарастанием боли по индексу WOMAC на 0,32 балла (95% доверительный интервал, ДИ 0,21–0,44).

В лечении ОА широко используются противовоспалительные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [11, 12]. В ряде случаев они дают возможность существенно уменьшить выраженность артралгий. Однако у многих больных эти препараты обеспечивают лишь временное улучшение и нередко вызывают неблагоприятные реакции, которые существенно ограничивают их применение.

В настоящее время важную роль в фармакотерапии ОА играют симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые не только обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование структурных изменений, что также может содействовать уменьшению боли, сохранению функции пораженных суставов и улучшению качества жизни [13]. Комплексное влияние на механизмы патогенеза ОА позволяет считать SYSADOA базисными средствами для лечения данного заболевания. Поэтому в современных клинических рекомендациях по ведению больных ОА, подготовленных экспертами Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), глюкозамин и хондроитина сульфат (ХС) предлагается использовать при ОА в качестве препаратов первой линии [14]. При этом эксперты особо подчеркивают необходимость применения продуктов высокого качества.

Совершенствование методов получения таких препаратов может способствовать повышению их качества и благоприятно влиять на результат лечения ОА. ХС является одним из компонентов российского препарата АМБЕНЕ®Био (АБ)[1],

[1]ООО «Компания «ДЕКО» (Россия).

который также содержит комплекс низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (ХС), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка. Это инновационный препарат, в производстве которого используются процессы экстракции, нано- и ультрафильтрации для получения биоактивного концентрированного экстракта необходимого состава с высокой степенью чистоты и однородности. На доклиническом этапе были проведены исследования фармакологической активности и местно-раздражающего действия АБ и препарата сравнения – биоактивного концентрата из мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп), который использовался в качестве препарата сравнения, на модели экспериментального артрита у крыс и мышей и получены сходные результаты [15].

В 2018 г. было инициировано клиническое пострегистрационное «Сравнительное исследование эффективности и безопасности АБ при ОА различной локализации» (КОЛИБРИ).

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности терапии препаратом АБ в сравнении с терапией БКММР у пациентов с ОА крупных и мелких суставов в рутинной клинической практике.

Пациенты и методы. Исследование КОЛИБРИ проводилось как многоцентровое наблюдательное нерандомизированное сравнительное. В нем была дана детальная оценка динамики суставного синдрома в течение длительного наблюдения при использовании отечественного препарата АБ.

Препарат вводился внутримышечно (в/м) по 1 мл в день 5 дней в неделю, всего 20 инъекций на курс. Проводилось два курса лечения с интервалом в 6 мес согласно инструкции по применению.

В исследование включены 233 пациента с достоверным диагнозом ОА из трех российских центров (два – в Москве и один – в Туле). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста больных составила 61,9 [55; 69] года.

Критерии включения в исследование: ОА коленных суставов (КС) или суставов кистей (СК) I–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence; интенсивность боли в целевом суставе при движении ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); потребность в обезболивающей терапии, подтвержденная приемом стабильной дозы НПВП ≥4 нед до начала исследования.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence; клинически значимое поражение печени и почек; хондрокальциноз; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; уровень Hb <100 г/л; количество лейкоцитов $<3{,}0\cdot10^9$ /л; количество тромбоцитов $<100\cdot10^9$/л; повышенная кровоточивость (коагулопатии и заболевания крови); декомпенсация СД; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; хронический алкоголизм/наркомания; психические заболевания; диагностированное онкологическое заболевание; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования; гиперчувствительность к любому из компонентов применяемой терапии; участие в других клинических исследованиях в настоящее время или в течение последнего месяца; беременность и лактация.

При проведении статистического анализа клинического материала больные были разделены на две группы в зависимости от локализации ОА. В первую группу вошли 174 пациента с ОА КС, 105 из которых получали АБ, а 69 – препарат сравнения (БКММР) по той же схеме. Вторая группа состояла из 21 женщины с ОА СК: 13 пациенткам был назначен АБ, а 8 – препарат сравнения.

Из статистического анализа были исключены пациенты с генерализованной формой ОА, у которых не представлялось возможным выделить целевой сустав.

Длительность исследования составила в среднем 330±14 дней, общее число визитов – 4, включая скрининговый визит (В1), во время которого назначалась терапия, второй визит (В2), который проводился через 30±7 дней после первого введения исследуемого препарата, третий визит (В3) через 210±7 дней и заключительный визит (В4) через 330±14 дней после начала терапии.

Основным показателем эффективности была динамика боли при движении по ВАШ (0–100 мм) через 30±7 дней после начала лечения (после первого курса терапии) по сравнению с исходным значением.

Дополнительными показателями эффективности служили:

• Динамика индекса WOMAC для КС (от 0 до 10 баллов) и индекса AUSCAN (от 0 до 100 мм) для СК исходно, через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения по сравнению с исходными значениями по шкалам «Боль», «Скованность», «Функциональное состояние», «Суммарная оценка».

• Динамика боли в покое (по ВАШ) через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения по сравнению с исходными значениями.

• Динамика боли при движении (по ВАШ) через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения по сравнению с исходными значениями.

• Общая оценка эффективности терапии врачом через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения.

• Общая оценка эффективности терапии пациентом через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения.

• Ответ на терапию по критериям Международного общества по изучению остеоартрита (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International, OMERACT-OARSI). Ответ расценивался как хороший при уменьшении боли либо улучшении функции на ≥50% или ≥20 мм по ВАШ, как удовлетворительный – при улучшении на 20% или на 10 мм по ВАШ двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния здоровья пациентом через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения [12].

• Снижение потребности в сопутствующей терапии НПВП через 30±7; 210±7 и 330±14 дней после начала лечения.

В целом медико-демографическая характеристика пациентов с ОА КС (табл. 1) и ОА СК (табл.2) была типична для данного заболевания.

Подгруппы больных ОА КС, получавшие АБ и препарат сравнения, были сопоставимы по полу и возрасту.

В группе с ОА СК больные, получавшие АБ, были старше, но длительность заболевания у них была меньше по сравнению с пациентами, использовавшими БКММР.

На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, в которой регистрировались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела, ИМТ), данные анамнеза,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОА КС (n=174)
Table 1. Characteristics of patients with knee OA (n=174)

Показатель	АБ (n=105)	Препарат сравнения (n=69)	p
Мужчины, n (%)	10 (9,5)	4 (5,7)	0,32
Женщины, n (%)	95 (90,5)	65 (94,3)	0,35
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	61 [55; 67]	65 [56; 70]	0,5
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	33,5 [14; 48]	48 [36; 60]	0,0001
Боль при движении по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]	65 [50; 73]	0,02
Рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren–Lawrence, n (%):			
I	11(10,5)	13 (18,8)	0,8
II	40 (38,1)	23 (33,4)	0,5
III	54 (51,4)	33 (47,8)	0,6

Таблица 2. Характеристика пациенток с ОА СК (n=21)
Table 2. Characteristics of patients with OA of the HJ (n=21)

Показатель	АБ (n=105)	Препарат сравнения (n=69)	p
Женщины, n (%)	13 (100)	8 (100)	1,0
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	65,5 [57,5; 70]	59,5 [48; 69]	0,04
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [19; 58]	36 [12; 48]	0,01
Боль при движении по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	59 [50; 60]	70 [52,2; 80]	0,05
Рентгенологическая стадии ОА СК по Kellgren–Lawrence, n (%):			
I	1 (7,1)	–	–
II	9 (64,3)	5 (62,5)	0,92
III	4 (28,6)	3 (37,5)	0,66

включая лечение НПВП, результаты физикального исследования.

Всем пациентам в зависимости от локализации ОА выполнялись рентгенография СК и КС на момент включения в исследование для определения рентгенологической стадии, а также УЗИ пораженных суставов для оценки толщины синовиальной оболочки, наличия жидкости в полости сустава и толщины хряща исходно, через 210±7 и 330±14 дней после начала лечения.

Статистический анализ. Описательная статистика представлена для всех демографических и других исходных характеристик, показателей эффективности и безопасности, а также их изменений в ходе исследования по временны̆м точкам оценки и по терапевтическим подгруппам. Описательная статистика для количественных переменных включала среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные данные представлены в виде частот и долей в процентах.

Анализ эффективности и безопасности проводился в двух группах пациентов: с ОА СК и ОА КС. Результаты представлены по подгруппам, получавшим АБ и препарат сравнения.

Первичная переменная «Изменение боли при движении по ВАШ» (0–100 мм) через 30 дней после начала лечения (после первого курса терапии) по сравнению с исходным значением анализировалась с восстановлением пропущенных значений. В отношении данного показателя тестировалась статистическая гипотеза, что терапия исследуемым препаратом «не хуже» терапии сравнения с установленной границей «не хуже» 10 мм:

$$H_0: \mu_1-\mu_2 \geq 10; \qquad H_A: \mu_1-\mu_2 < 10,$$

где μ_1 и μ_2 – средние изменения после начала терапии и исходные значения боли при движении по ВАШ для терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения соответственно.

Сравнение средних значений боли при движении по ВАШ через 30 дней после начала лечения (после первого курса терапии) с исходным значением проводилось на основе ковариационного анализа ANCOVA. Различие средних значений между терапевтическими подгруппами оценивалось вместе с соответствующим двусторонним доверительным интервалом (ДИ) также с помощью ANCOVA. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), протокол №22 от 13.09 2018 г.

Результаты. Основным показателем оценки эффективности обоих препаратов служила характеристика интенсивности боли при движении по ВАШ. Также эффективность лечения оценивали по регрессии традиционных признаков заболевания, таких как боль, скованность и нарушение функции, для целевых суставов (КС и СК) по индексам WOMAC и AUSCAN соответственно.

Пациенты с ОА КС, получавшие АБ и препарат сравнения, были сопоставимы по исходной интенсивности боли при движении по ВАШ (p=0,51). Изучив динамику боли при движении в этих подгруппах после полного курса лечения препаратом АБ и препаратом сравнения путем ковариационного анализа ANCOVA, мы подтвердили гипотезу о том, что препарат АБ не уступал по эффективности препарату сравнения (p<0,001). Динамика медианы интенсивности боли при движении на фоне лечения представлена на рис. 1.

Спустя 30±7 дней после начала терапии (В2), в обеих подгруппах пациентов, которым назначали АБ или препарат сравнения, было отмечено значимое снижение интенсивности боли при движении по ВАШ.

У больных ОА КС наблюдалось статистически значимое уменьшение боли и скованности по индексу WOMAC к 30-му и 330-му дню наблюдения, при этом на момент В2 и В4 в подгруппе АБ улучшение функционального статуса было более значимым, чем в подгруппе препарата сравнения (табл. 3).

В течение 5 мес до начала повторного курса инъекционной терапии (к 210±7 дню) медиана боли, скованности, функциональной способности в обеих подгруппах не менялась. После повторного курса терапии к концу исследования (В4) в обеих подгруппах наблюдался дополнительный положительный эффект по динамике боли и суммарного счета WOMAC.

Согласно протоколу клинического исследования КОЛИБРИ, всем пациентам с ОА КС было выполнено УЗИ пораженного КС с целью выявления выпота как одного из признаков синовита (рис. 2).

Если исходно в подгруппе АБ выпот выявлялся в 64,7% случаев, то в конце наблюдения он сохранялся только в 21,9% случаев (p<0,0001). Аналогичные результаты были получены в подгруппе препарата сравнения (p=0,002).

Косвенными показателями эффективности препаратов, обладающих симптом-модифицирующим действием, являются сведения о потребности в продолжении обезболивающей терапии, главным образом НПВП (табл. 4).

При анализе потребности в НПВП на фоне проводимой терапии было выявлено статистически значимое ее снижение к окончанию исследования. Так, доля больных, не нуждавшихся в дополнительном назначении НПВП, в подгруппе АБ возросла с 26,6 до 54,2% (относительный риск, ОР 1,72; 95% ДИ 1,24–2,4; p<0,001), а в подгруппе препарата сравнения – с 18,8 до 47,8% (ОР 1,39; 95% ДИ 0,81–2,39; p<0,001).

По критериям OMERACT-OARSI пациенты с ОА КС, получавшие АБ и БКММР, ответили на терапию в 84,7 и 80,9% случаев соответственно (рис. 3 и 4).

Хороший и удовлетворительный клинический ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI был продемонстрирован в обеих подгруппах, результаты оценки оказались сопоставимы (p=0,505).

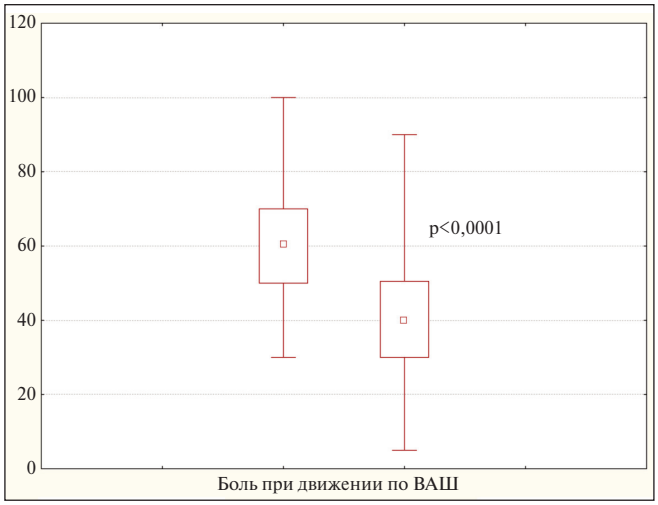


Рис. 1. *Динамика боли по ВАШ у пациентов с ОА КС, получивших первый курс терапии АБ*

Fig. 1. *Dynamics of pain according to VAS in patients with knee OA who received the first course of therapy with AB*

Важной клинической проблемой является консервативная терапия ОА СК, поскольку вопрос о тактике ведения таких пациентов до сих пор остается открытым, хотя за последние годы были опубликованы клинические рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [16] и ACR (American College of Rheumatology) [17]. Из фармакологических препаратов строго рекомендовано только пероральное применение НПВП; условно рекомендованы ХС, НПВП для локального использования, внутрисуставные инъекции ГК, ацетаминофен, дулоксетин, трамадол (при наличии противопоказаний к применению НПВП, а также

Таблица 3. Показатели эффективности терапии по индексу WOMAC у пациентов с ОА КС, Me [25-й; 75-й перцентили] (n=174)

Table 3. Indicators of the effectiveness of therapy according to the WOMAC index in patients with knee OA, Me [25th; 75th percentile] (n=174)

Показатель	АБ (n=105)	Препарат сравнения (n=69)	p
WOMAC боль:			
B1	27,4 [22; 32]	25,9 [21; 30]	0,51
B2	19,2 [12; 22]*	19,5 [15; 23]*	0,7
B3	23,1 [13; 27]	20 [17; 24]	0,36
B4	17,4 [9; 21]*	17,7 [9; 21]*	0,89
WOMAC скованность:			
B1	12 [8; 14]	9,9 [6; 13]	0,12
B2	6,7 [3; 9]*	7,6 [5; 10]*	0,44
B3	9,71 [4; 16]	7,1 [4; 9]	0,1
B4	8,5 [2; 14]	6,3 [3; 8]	0,24
WOMAC функция:			
B1	88,7 [71; 106]	90,6 [72; 109]	0,63
B2	59,6 [39; 74]*	72,1 [59; 87]*	0,03
B3	66 [43; 81]	69,4 [56; 82]	0,59
B4	50,5 [35; 63,5]*	67 [56; 80]	0,001
WOMAC суммарный счет:			
B1	128,9 [103; 149]	126,8 [100; 151]	0,69
B2	86 [54; 105]*	99,8 [82; 118]*	0,02
B3	92,3 [57; 118]	89,7 [74; 113]	0,79
B4	70,7 [42; 90]*	85,1 [69; 109]*	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 5: * – p<0,05 при внутригрупповом сравнении между В1 и В2, а также между В2 и В4.

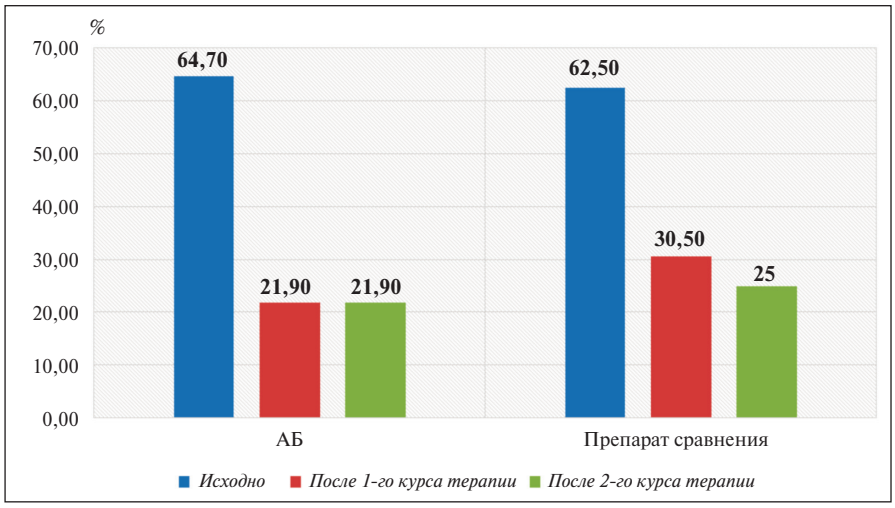


Рис. 2. *Наличие выпота в полости КС*
Fig. 2. *Presence of effusion in the KJ cavity*

АБ к 30-му дню наблюдения. Аналогичные результаты были получены в подгруппе препарата сравнения. Межгрупповых различий не выявлено, что было подтверждено с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Исходные показатели, включенные в шкалу оценки суставного синдрома AUSCAN, в подгруппах АБ или БКММР не различались (табл. 5).

Анализ эффективности терапии на основании динамики показателей AUSCAN свидетельствует о значимом снижении уровня боли и скованности, а также улучшении функции СК как после первого (В2), так и после второго (В4) курса инъекций обоих препаратов.

Обсуждение. Эффект ХС при ОА связан с его взаимодействием с различными рецепторами, включая CD44

Таблица 4. Потребность в НПВП у пациентов с ОА КС на фоне терапии АБ и препаратом сравнения, n (%)
Table 4. Need for NSAIDs in patients with knee OA during therapy with AB and the reference drug, n (%)

Препарат	В1		В2		В3		В4	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет	есть	нет
АБ	77 (73,4)	28 (26,6)	52 (49,6)	53 (50,4)	52 (49,6)	53 (50,4)	48 (45,8)*	57 (54,2)
Препарат сравнения	56 (81,2)	13 (18.8)	50 (72,5)	19 (27,5)	49 (71,1)	20 (28,9)	36 (52,5)*	33 (47,8)

*p<0,05 по сравнению с В1.

при неэффективности других методов лечения и отсутствии доступных хирургических пособий).

Хотя подгруппа пациенток с ОА СК оказалась малочисленной, удалось провести статистический анализ, позволяющий выявить некоторые изменения изученных показателей при использовании препарата АБ (рис. 5).

Отмечено статистически значимое уменьшение боли в СК у пациенток после первого курса терапии препаратом

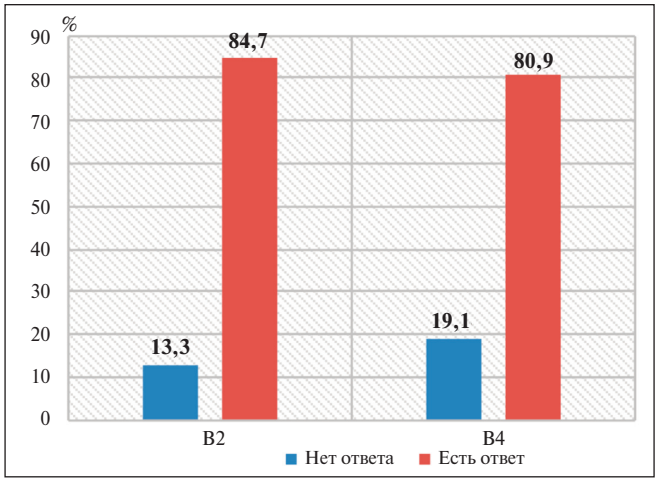


Рис. 3. *Ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI у пациентов с ОА КС, получавших АБ (n=105)*
Fig. 3. *Response to therapy according to the OMERACT-OARSI criteria in patients with knee OA treated with AB (n=105)*

и молекулу межклеточной адгезии 1. ХС способствует повышению концентрации ингибитора рецептора интерлейкина 1, что ведет к уменьшению активности воспалительного процесса. ХС также повышает экспрессию тканевого фактора роста β_1, увеличивая тем самым синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и коллагена II типа [18]. В суставном хряще ХС стимулирует синтез протеогликанов, снижает активность эластазы и катепсина G, а также продукцию ряда протеолитических ферментов, способствуя замедлению процессов дегенерации хрящевой ткани [19]. Под влиянием ХС происходит уменьшение воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки и пролиферации ее покровного слоя

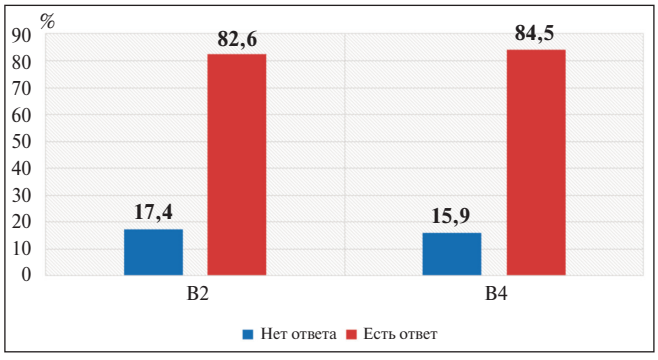


Рис. 4. Ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI у пациентов с ОА КС, получавших препарат сравнения (n=69)
Fig. 4. *Response to therapy according to the OMERACT-OARSI criteria in patients with knee OA who received the reference drug (n=69)*

[20]. В клинической практике при назначении препаратов ХС больным ОА были зафиксированы значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и замедление процессов деструкции суставного хряща [21, 22].

Благоприятные результаты, которые наблюдались под влиянием терапии ХС у больных ОА, определяют высокий спрос на препарат, который в настоящее время покрывается в основном за счет получения ХС из хрящевой ткани коров, свиней и акул. Однако указанные источники не позволяют полностью удовлетворить существующие потребности в качественных исходных материалах из-за риска, связанного с присутствием вирусов и прионов [23]. Поэтому получение препаратов ХС с использованием в качестве сырья мелкой морской рыбы может представлять особый интерес.

В клинической практике на протяжении последних двух десятилетий широко используется БКММР Алфлутоп, который оказывает комплексное действие, что дает возможность применять его не только при ОА любой локализации, но и при дорсопатиях, обусловленных дегенеративными изменениями в позвоночнике [24]. С момента регистрации этого препарата в конце прошлого столетия до настоящего времени в России было проведено не менее 37 клинических исследований, свидетельствующих о его эффективности при ОА и других скелетно-мышечных заболеваниях [25]. Согласно инструкции по применению, препарат используется системно, в/м курсами по 1 мл в день (20 инъекций в течение 20 дней) или по 2 мл через день (10 инъекций в течение 20 дней).

В 2014 г. было завершено первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с включением пациентов с ОА КС, которым назначался БКММР или плацебо в виде изотонического раствора. Наблюдение продолжалось 2 года, пациенты получили 4 курса инъекций. Авторам удалось показать симптом-модифицирующий эффект препарата, выражавшийся в уменьшении боли, скованности, улучшении качества жизни больных, а также структурно-модифицирующее действие, которое обеспечивало замедление сужения медиального отдела суставной щели КС и роста остеофитов [26, 27].

В 2018 г. было начато клиническое пострегистрационное неинтервенционное сравнительное исследование КОЛИБРИ, которое проводилось в трех центрах. В этой работе оценивались эффективность и переносимость инъекционного препарата Амбене®Био, относящегося к группе SYSADOA и содержащего схожие с препаратом сравнения (БКММР) активные компоненты. И в то же время отличительной чертой АБ является современная технология биоэкстракции, позволяющая получить более высокую концентрацию действующих веществ в 1 мл раствора, а также оставить в составе препарата только низкомолекулярные пептиды, которые обладают биорегуляторной активностью. Основной задачей исследования КОЛИБРИ было доказательство сопоставимости результатов применения отечественного препарата АБ и зарубежного БКММР с помощью традиционных методов оценки, характеризующих суставной синдром при ОА КС и ОА СК.

Таблица 5. Показатели эффективности терапии по индексу AUSCAN у пациенток с ОА СК, получавших АБ и препарат сравнения, мм, Me [25-й;75-й перцентили] (n=21)
Table 5. Indicators of the effectiveness of therapy according to the AUSCAN index in patients with HJ OA who received AB and the reference drug, mm, Me [25th; 75th percentile] (n=21)

Показатель	АБ (n=13)	Препарат сравнения (n=8)	p
AUSCAN боль:		2	
B1	213,5 [161; 315]	242,6 [136; 282]	0,49
B2	144,7 [70; 205]*	153,6 [77; 231]*	0,49
B3	155 [88; 260]	146,1 [73; 219]	0,14
B4	130,4 [80; 185]*	132,2 [91; 185]*	0,98
AUSCAN скованность:			
B1	52,7 [34; 90]	59,2 [30; 80]	0,46
B2	28,5 [10; 50]*	34,1 [23,5; 68]*	0,23
B3	32 [15; 60]	37,1 [19; 56]	0,07
B4	27,2 [10,5; 60]*	33,5 [17; 48]*	0,23
AUSCAN функция:			
B1	412,1 [360; 560]	477,4 [330; 570]	0,53
B2	313,2 [190; 420]*	346,3 [173; 550]*	0,61
B3	314,1 [208; 424]	312,2 [156; 468]	0,3
B4	272 [115; 455,5]*	292,5 [133; 425,7]*	0,47
AUSCAN суммарный счет:			
B1	618 [458; 946]	779,4 [403; 890]	0,51
B2	483,1 [320; 734]*	535,1 [267,5; 802,5]*	0,61
B3	501,2 [283; 725]	495,5 [247; 742]	0,6
B4	429 [266; 654,5]*	453,5 [214; 654]*	0,9

Дизайн клинического исследования предполагал проведение двух последовательных курсов терапии в двух подгруппах пациентов, получавших либо АБ, либо БКММР каждые 6 мес в виде в/м введений по 1 мл в день 5 дней в неделю, всего 20 инъекций на курс. Длительность наблюдения составила 330±14 дней. Было проведено 4 визита, включая скрининговый, в ходе которых выполнялась тщательная оценка суставного

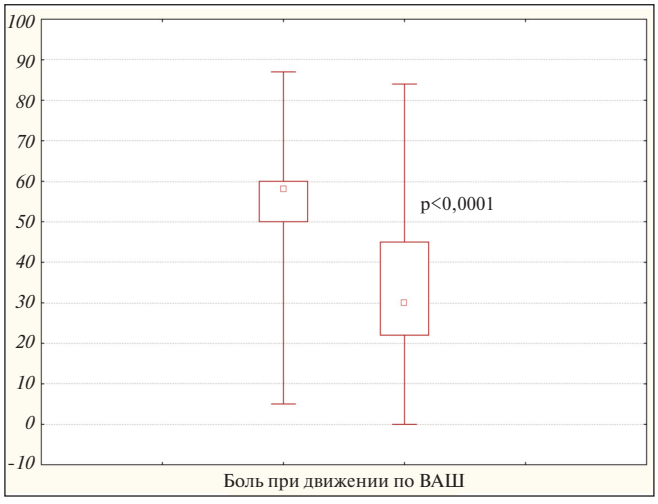


Рис. 5. *Динамика боли при движении по ВАШ у пациенток с ОА СК, получивших первый курс терапии АБ*
Fig. 5. *Dynamics of pain during movement according to VAS in patients with OA of the HJ who received the first course of AB therapy*

синдрома врачом, ответа на терапию по критериям OMERACT-OARSI, а также потребности в приеме НПВП.

В данной работе было продемонстрировано, что динамика боли при движении, которая служила основным показателем эффективности терапии, при использовании АБ и препарата сравнения была сопоставима. Оба препарата в равной степени обеспечивали существенное уменьшение количества выпота в КС, которое оценивалось по данным УЗИ. В обеих подгруппах были получены сходные результаты при оценке эффективности терапии по критериям OMERACT-OARSI. Динамика боли и скованности в суставах, которая оценивалась по опроснику WOMAC, на фоне лечения АБ и БКММР также существенно не различалась. При этом АБ превосходил препарат сравнения по влиянию на функциональный статус на момент В2 и В4. Стоит отметить, что выраженная эффективность наблюдалась уже после первого курса терапии АБ. Эффект сохранялся в течение 6 мес и становился еще более выраженным после повторного курса терапии.

Как в подгруппе АБ, так и в подгруппе препарата сравнения потребность в использовании НПВП за время наблюдения уменьшилась примерно вдвое.

Полученные в клиническом исследовании КОЛИБРИ результаты согласуются с данными других работ со схожим дизайном и длительным сроком наблюдения и подтверждают симптом-модифицирующие свойства представленной группы комбинированных препаратов для лечения ОА [25–27]. Как показал анализ данных, АБ обладает симптом-модифицирующим эффектом как при ОА КС, так и при ОА СК. Для дальнейшего изучения препарата целесообразно проведение расширенного исследования с большей статистической мощностью в различных фенотипических группах.

Отечественный инъекционный препарат АБ при ОА КС оказался не менее эффективным, чем препарат сравнения.

Заключение. В сравнительном проспективном наблюдательном многоцентровом клиническом исследовании КОЛИБРИ было продемонстрировано, что по симптом-модифицирующим свойствам препарат АБ, созданный на основе оригинальной запатентованной технологии, оказался не менее эффективным, чем препарат сравнения, а динамика некоторых параметров в группе АБ имела более позитивный тренд. Применение АБ при ОА КС сопровождалось не только клиническим улучшением, но и снижением суточной потребности в НПВП примерно в 2 раза. Переносимость АБ оказалась удовлетворительной, данные о безопасности препарата опубликованы нами ранее [28].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hunter D, March L, Chew M. Lancet Commission on Osteoarthritis. Osteoarthritis in 2020 and beyond — Authors' reply. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1060. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00205-1.

2. Deshpande B, Katz J, Solomon D, et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1743-50. doi: 10.1002/acr.22897. Epub 2016 Nov 3.

3. Loeser R, Collins J, Diekman B. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65. Epub 2016 May 19.

4. Kramer W, Hendricks K, Wang J. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(4):285-98. Epub 2011 Oct 21.

5. Felson D, Niu J, Neogi T, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Mar; 24(3):458-64. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.013. Epub 2015 Sep 30.

6. Wang Y, Teichtahl A, Pelletier JP, et al. Knee effusion volume assessed by magnetic resonance imaging and progression of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):246-53. doi: 10.1093/rheumatology/key274.

7. Atukorala I, Kwoh C, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2): 390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.

8. MacFarlane L, Yang H, Collins J, et al. Association of changes in effusion-synovitis with progression of cartilage damage over eighteen months in patients with osteoarthritis and meniscal tear. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(1):73–81. doi: 10.1002/art.40660.

9. Roemer F, Guermazi A, Felson D et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1804-9. doi: 10.1136/ard.2011.150243. Epub 2011 Jul 25.

10. Perry T, Parkes M, Hodgson R, et al. Association between bone marrow lesions & synovitis and symptoms in symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Mar;28(3):316-23. doi: 10.1016/j.joca.2019.12.002. Epub 2019 Dec 23.

11. Олюнин ЮА. Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология? Современная ревматология. 2022;16(3):96-102. [Olyunin YuA. Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):96-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102

12. Олюнин ЮА, Щендригин ИН. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита. Современная ревматология. 2022;16(1):97-102. [Olyunin YuA, Schendrigin IN. Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):97-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-97-102

13. Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121-8. [Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121–8. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2017-3-121-128

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

15. Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местно-раздражающего действия препарата АМБЕНЕ®Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп. ФГБУН ИТ ФМБА России: Санкт-Петербург; 2016. [*Otchet po sravnitel'nomu issledovaniyu farmakologicheskoi aktivnosti i mestno-razdrazhayushchego deistviya preparata AMBENE®Bio i zaregistrirovannogo v RF referentnogo preparata Alflutop* [A report on a comparative study of the pharmacological activity and local irritant effect of AMBENE®Bio and the reference drug Alflutop registered in the Russian Federation]. FGBUN IT FMBA Rossii: Saint-Petersburg; 2016].

16. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommen-

dations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131.
18. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002.
19. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
20. Monfort J, Nacher M, Montell E, et al. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31(2):71-6.
21. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 28;1(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
22. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
23. Urbi Z, Azmi NS, Ming LC, Hossain MS. A Concise Review of Extraction and Characterization of Chondroitin Sulphate from Fish and Fish Wastes for Pharmacological Application. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Aug 28;44(9):3905-22. doi: 10.3390/cimb44090268.
24. Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022;16(4):88-97.
[Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97
25. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-24.
[Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(4):111-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
26. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthrosis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
27. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].
28. Феклистов АЮ, Воробьева ЛД, Алексеева ОГ и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. Русский медицинский журнал. 2022;6(3):126-32.
[Feklistov AYu, Vorobieva LD, Alekseeva OG, et al. Results of a non-interventional study "Colibri" to evaluate the efficacy and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2022;6(3):126–32. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.09.2022/28.11.2022/01.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Промомед». 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 article is sponsored by Promo-med. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Феклистов А.Ю. https://orcid.org/0000-0002-7661-3124.
Воробьева Л.Д. https://orcid.org/0000-0002-8626-8419.
Алексеева О.Г. https://orcid.org/0000-0003-3067-9175.
Сухинина А.В. https://orcid.org/0000-0003-1505-7563.
Андрианова И.А. https://orcid.org/0000-0003-0291-524X.
Меньшикова И.В. https://orcid.org/0000-0003-3181-5272.
Сороцкая В.Н. https://orcid.org/0000-0003-3684-7310.
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836.

Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19

Загребнева А.И.[1,2], Симонова Е.Н.[1,3], Мезенова Т.В.[1,4,5], Бурмистрова Н.Б.[1], Гаврикова Ю.А.[1,4], Долгов В.В.[1,4], Морозова Е.О.[1], Кодзева Ж.М.[1], Сапогина К.С.[6]

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; [3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; [4]ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [5]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [6]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

[1]Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3; [2]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [3]Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; [4]Россия, 115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9; [5]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [6]Россия, 109028, Москва, Покровский бульвар, 11

Цель *исследования – подтвердить эффективность и безопасность препарата левилимаб у пациентов с ревматоидным артритом (РА), переключенных на него с других ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 (иИЛ6Р) по немедицинским причинам.*

Пациенты и методы. *Проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с РА, которые в условиях пандемии COVID-19 были переключены с зарубежных иИЛ6Р на отечественный препарат левилимаб. Были использованы схемы терапии левилимабом в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или глюкокортикоидами (ГК), а также режим монотерапии в случае непереносимости БПВП.*

Результаты и обсуждение. *У 150 больных РА продемонстрировано успешное немедицинское переключение на левилимаб с сохранением и увеличением клинического эффекта, достигнутого на предшествующей терапии иИЛ6Р. После переключения на левилимаб индекс DAS28-СРБ уменьшился в среднем на 0,098 через 3 мес и на 0,25 через 6 мес (p=0,214 для обеих временных точек). Наблюдалось снижение доли пациентов с повышенным уровнем СРБ, а также с высокой активностью РА. У ряда пациентов, у которых отмечалась высокая эффективность левилимаба, появилась возможность снизить дозу или количество БПВП, а также отменить ГК. Установлены хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности левилимаба, в том числе в отношении развившейся на фоне терапии новой коронавирусной инфекции.*

Заключение. *Терапия отечественным иИЛ6Р левилимабом является эффективной и безопасной, в том числе у пациентов, переключенных с других препаратов по немедицинским причинам, а также в условиях высокой заболеваемости COVID-19.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; генно-инженерный биологический препарат; ингибитор рецептора интерлейкина 6; левилимаб; немедицинское переключение.*

Контакты: *Алена Игоревна Загребнева;* ***alrheumo@mail.ru***

Для ссылки: *Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(6):73–79.*
DOI: *. 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79*

Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience

Zagrebneva A.I.[1,2], Simonova E.N.[1,3], Mezenova T.V.[1,4,5], Burmistrova N.B.[1], Gavrikova Yu.A.[1,4], Dolgov V.V.[1,4], Morozova E.O.[1], Kodzeva Zh.M.[1], Sapogina K.S.[6]

[1]City Clinical Hospital No. 52, Moscow; [2]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]RUDN University, Moscow; [4]Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow; [5]Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[6]National Research University "Higher School of Economics", Moscow

[1]3, Pehotnaya Street, Moscow 123182, Russia; [2]1, Ostrovityanova Street, Moscow 117997, Russia; [3]6, Miklukho-Maclay Street, Mosow 117198, Russia; [4]9, Sharikopodshipnikovskaya Street, Moscow 115088, Russia; [5]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [6]11, Pokrovsky Boulevard, Moscow 109028, Russia

Objective: *to confirm the efficacy and safety of levilimab in patients with rheumatoid arthritis (RA) switched from other interleukin 6 receptor inhibitors (iIL6R) for non-medical reasons.*

Patients and methods. *A retrospective analysis of data from the register of patients with RA who during the COVID-19 pandemic were switched from foreign iIL6Rs to the Russian drug levilimab. Treatment regimens with levilimab in combination with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) and/or glucocorticoids (GCs) were used, as well as a monotherapy regimen in case of DMARDs intolerance.*

Results and discussion. *In 150 patients with RA, a successful non-medical switch to levilimab was demonstrated with the preservation and intensification of the clinical effect achieved on previous therapy with iIL6R. After switching to levilimab, the DAS28-CRP index decreased by an average of 0.098 at 3 months and by 0.25 at 6 months (p=0.214 for both time points). There was a decrease in the proportion of patients with elevated levels of CRP, as well as with high RA activity. In a number of patients who showed high efficacy of levilimab, it became possible to reduce the dose or number of DMARDs, as well as cease GCs intake. Good tolerability and a favorable safety profile of levilimab were noted, including in relation to the new coronavirus infection that developed during therapy.*

Conclusion. *Therapy with Russian iIL6R levilimab is effective and safe, including in patients switched from other drugs for non-medical reasons, as well as in relation to the novel coronavirus infection that developed during therapy.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; Interleukin-6 receptor inhibitor; levilimab; non-medical switch.*
Contact: *Alena Igorevna Zagrebneva;* ***alrheumo@mail.ru***
For reference: *Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):73–79.*
DOI: . *10.14412/1996-7012-2022-6-73-79*

Ревматоидный артрит (РА) является одним из ключевых аутоиммунных ревматических заболеваний, требующих принятия клинических и организационных решений по обеспечению пациентов эффективной и своевременной терапией.

Сложное взаимодействие иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов определяет иммунопатогенез хронического воспаления при РА, в котором ключевую роль играет интерлейкин (ИЛ) 6 [1]. Препараты, ингибирующие рецептор ИЛ6 (иИЛ6Р), играют важную роль в лечении пациентов с активным РА [2, 3]. Особенностью механизма их действия является купирование как местного патологического процесса, связанного с воспалением синовиальной оболочки и резорбтивными изменениями костной ткани, так и системных воспалительных реакций, приводящих к развитию внесуставных проявлений и осложнений РА [4]. За счет блокады мембранных и растворимых ИЛ6Р ингибируются все известные на сегодняшний день механизмы сигнального пути данного провоспалительного цитокина: классический, транс-сигналинг и транс-презентация [5]. Таким образом, блокируется каскад иммунологических реакций с активацией иммунокомпетентных клеток, избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и синтезом белков острой фазы. С учетом плейотропности ИЛ6, блокада его рецепторов позволяет предотвратить или уменьшить негативные изменения со стороны большинства систем органов и тканей пациента с активным РА. При этом наиболее значимым представляется влияние на кардиоваскулярные, метаболические, почечные, неврологические и гематологические последствия хронического системного воспаления [1].

Препарат левилимаб является российским оригинальным моноклональным антителом к ИЛ6Р, зарегистрированным для лечения активного РА у взрослых и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [6]. Препарат прошел весь спектр исследований в рамках клинической разработки и продемонстрировал эффективность и благоприятный профиль безопасности как при РА [7, 8], так и при осложненном течении COVID-19 [9]. По клинической эффективности при РА левилимаб не уступает другим иИЛ6Р. Так, частота ответа по ACR20 на 12-й неделе составила 69% для левилимаба [8] и 65% для сарилумаба [10], а на 24-й неделе – 74% для левилимаба и 61% для тоцилизумаба [11].

После получения доказательств эффективности и безопасности иИЛ6Р при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции они были включены во все международные и национальные рекомендации по терапии COVID-19. В связи с беспрецедентным уровнем заболеваемости во всем мире подавляющее количество этих лекарственных средств было направлено на оказание помощи пациентам с COVID-19. Таким образом, возник тотальный дефицит иИЛ6Р для терапии пациентов ревматологического профиля. В сложившихся условиях эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) определили руководящие принципы по распределению ограниченных ресурсов во время пандемии COVID-19 [12]. Было рекомендовано в случае недоступности внутривенной формы иИЛ6Р заменять ее на подкожную форму или препараты с одинаковым механизмом действия. В то же время в период нехватки лекарственных препаратов предложено упростить доступ к подходящим альтернативным медикаментам, определенным специалистом здравоохранения.

С учетом необходимости изменения схемы лечения в случаях отсутствия назначенного ранее иИЛ6Р было принято решение о переключении пациентов с РА на препарат левилимаб, имеющий аналогичный механизм действия.

Цель работы – подтверждение эффективности и безопасности препарата левилимаб у пациентов, переключенных

на него с других иИЛ6Р по немедицинским причинам.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ обезличенных данных регистра пациентов с РА Департамента здравоохранения Москвы за период с декабря 2021 г. по сентябрь 2022 г. В анализируемую выборку были включены пациенты с подтвержденным диагнозом РА, исходно получавшие терапию иИЛ6Р тоцилизумабом и сарилумабом, которые были заменены на левилимаб в дозе 162 мг еженедельно по немедицинским причинам (в связи с дефицитом препаратов зарубежного производства).

С учетом ретроспективного дизайна подписание отдельного информированного согласия пациентами на участие в данном исследовании не предусматривалось, согласие на оказание медицинской помощи подписывалось пациентами в рамках рутинной клинической практики.

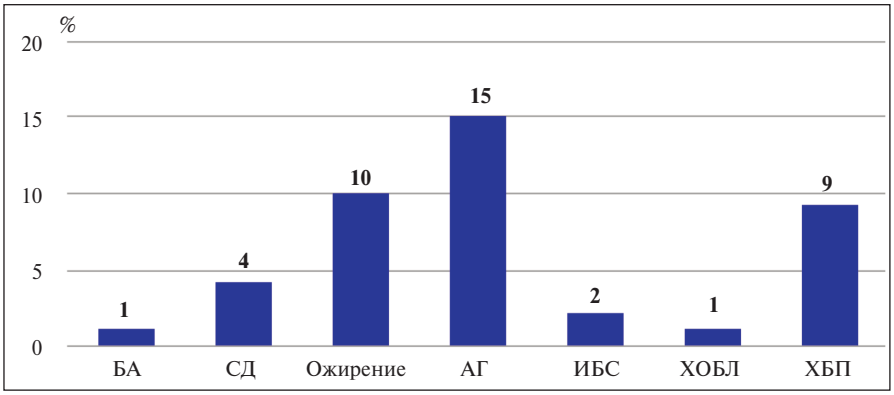


Рис. 1. *Распространенность сопутствующих заболеваний у больных РА, % пациентов. БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких*

Fig. 1. *Prevalence of concomitant diseases in patients with RA, % of patients. БА – bronchial asthma; СД – diabetes mellitus; АГ – arterial hypertension; ИБС – ischemic heart disease; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease*

Динамическое наблюдение осуществлялось в ходе визитов через 3 и 6 мес после переключения с определением выраженности лабораторных признаков воспаления (СРБ, СОЭ) и суставного синдрома с подсчетом числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, оценкой состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и вычислением индекса DAS28-СРБ. Выполнялась сравнительная оценка эффективности левилимаба и предыдущего иИЛ6Р по совокупности клинико-лабораторных данных, мнения врача и пациента. При этом использовались следующие характеристики: препарат левилимаб по эффективности «превосходит предшествующий иИЛ6Р», «сопоставим с предшествующим иИЛ6Р» или «уступает предшествующему иИЛ6Р». Безопасность терапии левилимабом определялась по доле пациентов, которым потребовалась отмена терапии из-за развития неблагоприятных реакций (НР) с детальной их характеристикой.

Статистический анализ. Полученные данные анализировались с помощью языка программирования для статистических расчетов R v.4.2.1. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартного отклонения или в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]) с учетом соответствия нормальному закону распределения. Частотные показатели представлены как число и доля пациентов с наличием или отсутствием анализируемого признака. Для оценки внутригрупповой динамики использован Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой Беньямини–Йекутили.

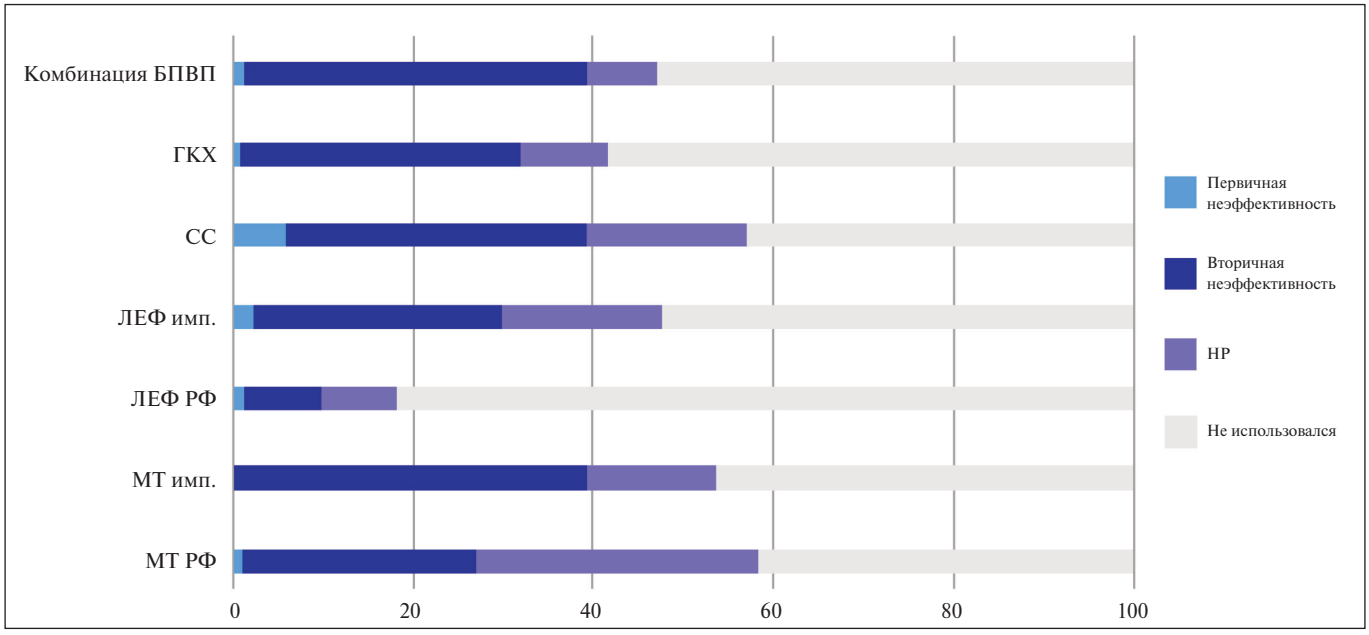


Рис. 2. *Терапия сБПВП, % пациентов. ГКХ – гидроксихлорохин; СС – сульфасалазин; ЛЕФ – лефлуномид*

Fig. 2. *Treatment with sDMARDs, % of patients. ГКХ – hydroxychloroquine; СС – sulfasalazine; ЛЕФ – leflunomide*

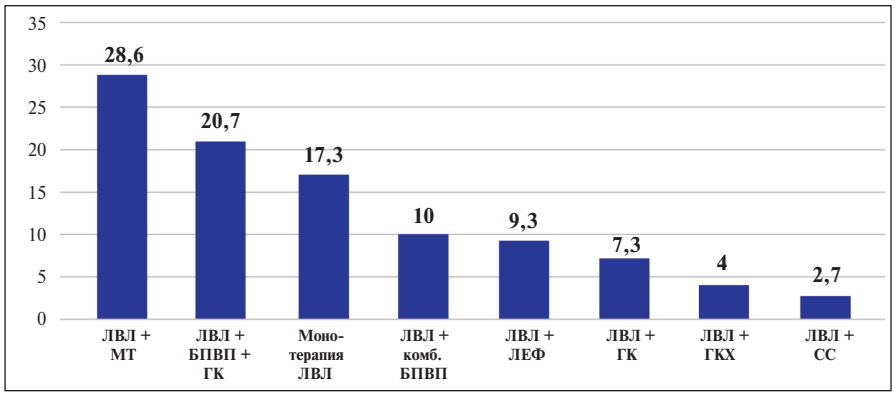


Рис. 3. *Схемы терапии, % пациентов. ЛВЛ – левилимаб; ГК – глюкокортикоиды. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2*
Fig. 3. *Treatment regimens, % of patients. ЛВЛ – levilimab; ГК – glucocorticoids. The rest of the designations are the same as in Fig. 2*

Результаты и обсуждение. В анализ включено 150 пациентов, медиана возраста которых составила 61 [50; 69] год, 89% были женщины. Медиана длительности РА – 14 [9; 22] лет. Исходно половина пациентов имела ремиссию заболевания по DAS28-СРБ, у 19% была низкая, у 29% – умеренная, а у 2% – высокая активность РА, несмотря на предшествующую терапию. Среди сопутствующих болезней лидировали сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и хроническая болезнь почек (ХБП; рис. 1).

Предшествующая терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) представлена на рис. 2. Примерно у трети пациентов отмечалась вторичная неэффективность как монотерапии сБПВП, так и комбинации этих средств. От 8 до 31,4% пациентов указали на НР при использовании БПВП, причем у наибольшего числа пациентов выявлена плохая переносимость метотрексата (МТ) отечественного производства.

Левилимаб был назначен в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) у 43,3% пациентов, 22% получили его в качестве третьего, а 34,7% – четвертого и последующего ГИБП. Подавляющее большинство пациентов (77%; 114 из 150) были переведены на левилимаб с тоцилизумаба, 23% (35 из 150) – с сарилумаба.

На момент проведения анализа медиана наблюдения пациентов на фоне терапии левилимабом составила 6 мес. При этом у 67% пациентов длительность применения левилимаба была 6 мес и более, у 31% – от 3 до 5 мес, а у 2% – до 3 мес.

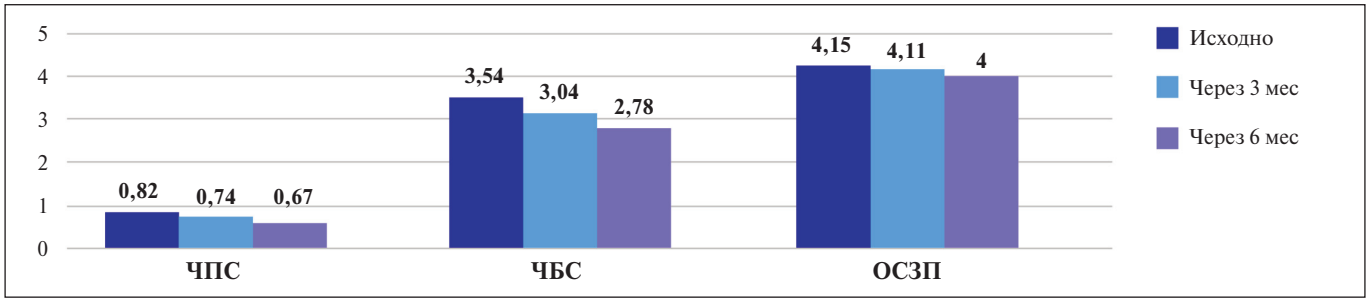


Рис. 4. *Динамика ЧПС, ЧБС и ОСЗП при переключении на левилимаб*
Fig. 4. *Dynamics of the number of swollen joints (ЧПС), the number of tender joints (ЧБС) and patient global health assessment (ОСЗП) when switching to levilimab*

Использованные схемы терапии представлены на рис. 3. Около половины пациентов (49,3%) получали левилимаб в сочетании с МТ или комбинированную терапию, включающую левилимаб, БПВП и ГК. Монотерапия левилимабом проводилась у 17,3% пациентов в связи с плохой переносимостью БПВП.

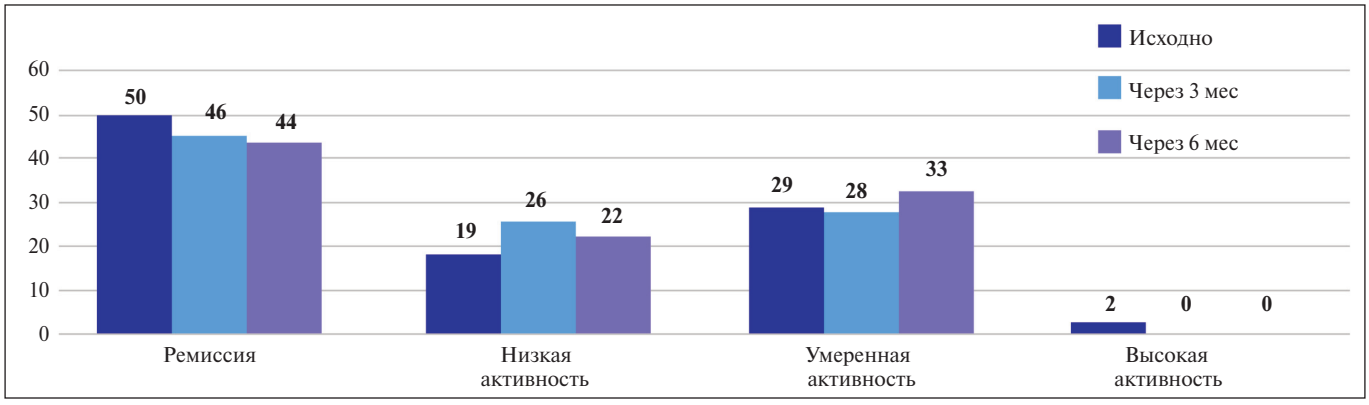


Рис. 5. *Динамика активности заболевания по индексу DAS28-СРБ на фоне терапии левилимабом, % пациентов*
Fig. 5. *Dynamics of disease activity according to the DAS28-CRP index during levilimab therapy, % of patients*

Через 3 мес после начала терапии левилимабом наблюдалось снижение доли пациентов, имеющих повышенный уровень СРБ (>5 мг/л), с 10 до 5%. К 6-му месяцу терапии левилимабом повышенный уровень СРБ не выявлялся ни в одном случае. Через 3 мес после назначения левилимаба данный показатель уменьшался в среднем на 0,86 мг/л (p=0,01), а через 6 мес – на 2,05 мг/л (p=0,24).

Динамика суставного синдрома после переключения на левилимаб представлена на рис. 4. Через 3 и 6 мес отмечалось снижение ЧПС в среднем на 0,11 и 0,67, ЧБС на 0,7 и 0,56 и ОСЗП по ВАШ на 0,11 и 0,67 см соответственно, однако эта динамика не достигала статистической значимости (p>0,2).

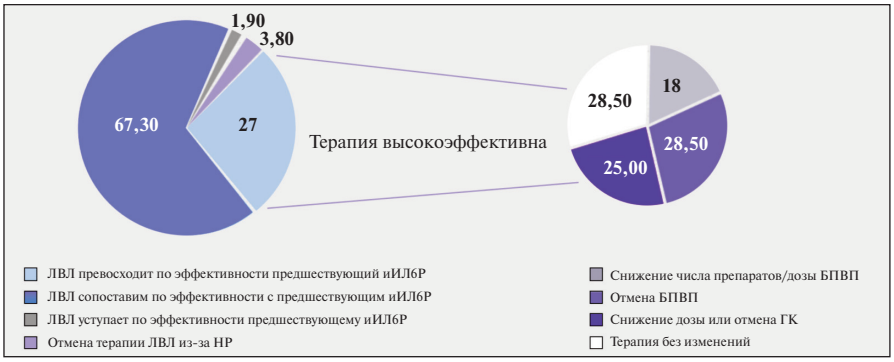


Рис. 6. *Анализ эффективности терапии левилимабом, %*
Fig. 6. *Analysis of the effectiveness of levilimab therapy, %*

При анализе динамики активности РА по DAS28-СРБ на фоне применения левилимаба не наблюдалось значимого изменения доли пациентов, имеющих ремиссию, низкую и умеренную активность заболевания (p>0,05) через 3 и 6 мес. Отмечено, что 2% пациентов с высокой активностью РА на момент переключения на левилимаб достигли умеренной активности и ремиссии через 6 мес после начала терапии (рис. 5). Индекс DAS28-СРБ через 3 мес уменьшился в среднем на 0,098 и через 6 мес – на 0,25 (p=0,214 для обеих временны*х* точек).

Комплексный анализ параметров суставного синдрома, уровня воспалительных маркеров, а также мнения врача и пациента позволил оценить эффективность терапии левилимабом у 105 (70%) пациентов (рис. 6). Более чем у половины из них (67,3%) левилимаб был сопоставим по эффективности с предшествующими иИЛ6Р. У 27% больных терапия левилимабом обеспечила более высокую эффективность, у 1,9% уступала по эффективности ранее назначавшимся препаратам, а у 3,8% левилимаб был отменен в связи с развитием НР. У 4 (3,8%) из 105 пациентов были выявлены НР, которые потребовали отмены терапии: повышение систолического артериального давления до 200 мм рт. ст. после первого введения препарата, системная аллергическая реакция с поражением кожи, аллергический конъюнктивит и лекарственный гепатит. Данная подгруппа включала женщин старшего возраста (от 60 лет до 71 года) с большой длительностью РА и неэффективностью БПВП. Все пациентки имели в анамнезе широкий спектр НР на применявшиеся ранее МТ и ЛЕФ, в связи с чем 2 из них получали монотерапию левилимабом, а остальным препарат был назначен в комбинации с ГКХ и СС. При этом в 2 из 4 случаев на фоне терапии левилимабом, который явился 6-м ГИБП с учетом неэффективности и непереносимости предшествующих препаратов данного класса, было зафиксировано снижение DAS28-СРБ до 2,6 с исходных значений 4,2 и 3,0.

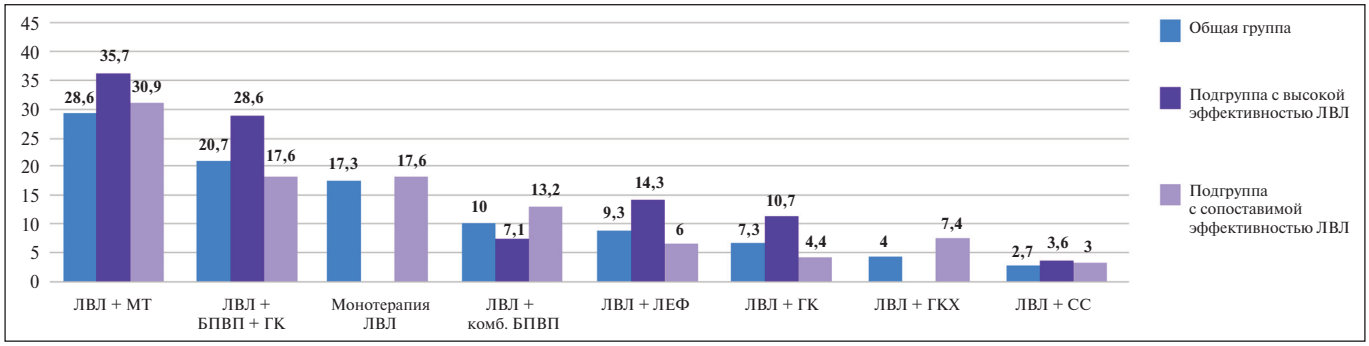


Рис. 7. *Схемы терапии в подгруппах пациентов в соответствии с эффектом левилимаба, % пациентов. Обозначения те же, что и на рис. 2, 3*
Fig. 7. *Treatment regimens in subgroups of patients according to the effect of levilimab, % of patients. The designations are the same as in Fig. 2, 3*

У подавляющего большинства пациентов (96%) констатирован благоприятный профиль безопасности и переносимости левилимаба. У 18% больных с высокой эффективностью терапии левилимабом стало возможным уменьшение числа или дозы сопутствующих БПВП, а у 28% БПВП были успешно отменены ввиду плохой переносимости и продолжена монотерапия левилимабом. У каждого четвертого пациента (25%) в подгруппе с высокой эффективностью была существенно снижена доза или произведена отмена ГК.

Проведен сравнительный анализ результатов обследования пациентов, у которых левилимаб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с предшествующей терапией другими препаратами класса иИЛ6Р, и остальных больных. Отмечено, что большая доля пациентов в подгруппе с более высокой эффективностью имела повышенный уровень СРБ (26 и 9,5%), в то время как по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию коморбидности и уровню активности РА существенных различий не выявлено. Обращает на себя внимание то, что 40% пациентов, получавших ранее сарилумаб, имели в последующем высокую

эффективность левилимаба с достижением целевых показателей. Сопоставление схем терапии у пациентов с разной эффективностью левилимаба представлено на рис. 7. Пациенты, у которых левилимаб по эффективности превосходил предшествующий ГИБП, более часто получали ГИБП в комбинации с МТ, ЛЕФ или ГК, а также сочетание БПВП и ГК.

Поскольку в течение анализируемого периода распространенность новой коронавирусной инфекции носила пандемический характер, в представленной группе пациентов были оценены заболеваемость и исходы COVID-19. Подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 наблюдалась у 29; 33 и 38% пациентов в течение 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно. Во всех случаях инфекция протекала легко, и госпитализация потребовалась за весь период только 1 пациенту. Летальных исходов, потребности в реанимационной поддержке не было ни у одного из больных. Благоприятный профиль безопасности левилимаба в отношении COVID-19 подтверждается и данными литературы, свидетельствующими о том, что исходная терапия иИЛ6Р не ассоциируется с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [13].

Обсуждение. Необходимость немедицинского переключения пациентов с ревматическими заболеваниями в рамках класса иИЛ6Р обусловлена снижением доступности препаратов зарубежного производства ввиду повышенной потребности в них в период пандемии COVID-19. При этом клинических предпосылок для изменения тактики ведения пациентов (недостаточная эффективность или плохая переносимость предшествующей терапии) не наблюдалось.

Риски, связанные с немедицинским переключением на фоне удовлетворительного эффекта текущей терапии, могут включать потерю контроля над заболеванием, возникновение НР, развитие эффекта «ноцебо» и снижение комплаентности пациента [14]. С точки зрения фармакоэкономических аспектов немедицинское переключение может привести к увеличению медицинских (госпитализации, обращения за неотложной помощью, амбулаторные посещения) и общих (медицинские и фармацевтические) расходов. Именно такие результаты описаны при немедицинском переключении в рамках класса ингибиторов фактора некроза опухоли α [15, 16]. При этом известно, что ускользание эффекта при использовании препаратов с данным механизмом действия наблюдается в большом проценте случаев, в то время как частота долгосрочного удержания на терапии иИЛ6Р значимо выше [17, 18]. В то же время в литературе описаны исследования с успешной заменой одного иИЛ6Р на другой. Так, при переключении больных РА с внутривенного введения тоцилизумаба на подкожную терапию препаратом сарилумаб достигнутый клинический эффект сохранялся, и новые проблемы с безопасностью на протяжении 96 нед наблюдения не возникали [19]. Кроме того, было продемонстрировано, что назначение препарата сарилумаб пациентам, резистентным к терапии тоцилизумабом и ингибиторами Янускиназ, обеспечивало ожидаемый клинический эффект и имело благоприятный профиль безопасности [20].

В настоящей работе мы придерживались руководящих принципов, разработанных экспертами ACR [12], и произвели замену недоступных зарубежных лекарственных средств на отечественный препарат левилимаб с аналогичным механизмом действия. Полученные нами данные продемонстрировали как сохранение достигнутого ранее эффекта, так и возможность получения более благоприятных результатов на фоне лечения левилимабом по сравнению с предшествующей терапией другими иИЛ6Р. Важно отметить, что бо́льшая часть анализируемых пациентов была представлена больными старших возрастных групп, имевшими коморбидные заболевания, длительный анамнез РА с неэффективностью и плохой переносимостью как сБПВП, так и ГИБП. Несмотря на это, левилимаб продемонстрировал хорошую клиническую эффективность, в том числе у пациентов с исходно высокой активностью заболевания. Возможность снижения дозы и количества сопутствующих БПВП и ГК позволяет оптимизировать назначенную терапию, обеспечивая уменьшение лекарственной нагрузки, улучшение профиля безопасности и переносимости. Данный результат является серьезным показателем клинической эффективности левилимаба и позволяет говорить о перспективности его применения у пациентов со стероидозависимостью. Благоприятный профиль безопасности препарата, отмеченный в подавляющем большинстве случаев, обеспечивает возможность его назначения коморбидным пациентам и больным с плохой переносимостью сБПВП и других ГИБП.

Заключение. В представленной работе продемонстрировано, что при необходимости немедицинского переключения пациентов, получающих иИЛ6Р, наиболее целесообразен выбор максимально близкого по структуре и механизму действия препарата. Переключение на препарат левилимаб пациентов, получающих терапию тоцилизумабом и сарилумабом, позволяет сохранить достигнутый эффект, а в ряде случаев и повысить эффективность лечения на фоне благоприятного профиля безопасности.

Терапия отечественным иИЛ6Р левилимабом является эффективной и безопасной, в том числе у пациентов, переключенных с других препаратов по немедицинским причинам, а также в условиях высокой заболеваемости COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020 Sep;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2. Epub 2020 Jul 30.
2. Smolen JS, Landewй RB, Bijlsma,JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
3. Российские клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2021. [Russian clinical guidelines. Rheumatoid arthritis.] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2
4. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jun;16(6):335-45. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z. Epub 2020 Apr 23.
5. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-23. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
6. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Илсира (МНН: левилимаб).
[State Register of Medicines. Instructions for the medical use of the drug Ilsira (INN: levilimab).] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d6a28e5-6b60-4513-964b-4341d5eeb500

7. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):141-51.
[Mazurov VI, Zotkin EG, Gaidukova IZ , et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results of the phase II AURORA study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):141-51. (In Russ.)].
8. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
[Mazurov VI, Korolev MA, Pristrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):13-23.] doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
9. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021 Dec;70(10-12):1233-46. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29.
10. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
11. Strand V, Michalska M, Birchwood C, et al. Impact of tocilizumab administered intravenously or subcutaneously on patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018 Jun 17;4(1): e000602. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000602.
12. Guiding Principles from the American College of Rheumatology for Scarce Resource Allocation During the COVID-19 Pandemic: IL-6 inhibition Updated August 26, 2021. https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Guiding-Principles-Scarce-Resource-Allocation-IL-6-Inhibition.pdf
13. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis.* 2021 Sep;80(9):1137-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418. Epub 2021 May 28.
14. Costa OS, Salam T, Duhig A, et al. Specialist physician perspectives on non-medical switching of prescription medications. *J Mark Access Health Policy.* 2020 Mar 9;8(1): 1738637. doi: 10.1080/20016689.2020.1738637
15. Gibofsky A, Skup M, Mittal M, et al. Effects of non-medical switching on outcomes among patients prescribed tumor necrosis factor inhibitors. *Curr Med Res Opin.* 2017 Nov; 33(11):1945-53. doi: 10.1080/03007995.2017.1375903. Epub 2017 Sep 21.
16. Гущина ЮШ, Зырянов СК, Орлихина ИА. Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО-терапии по немедицинским причинам. Качественная клиническая практика. 2017;(2):35-42.
[Gushchina YuSh, Zyryanov SK, Orlikhina IA. Clinical and pharmacoeconomical aspects of changing anti-TNF therapy for non-medical reasons. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2017;(2):35-42.]
17. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019 Nov;29(6):928-35. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556
18. Brodszky V, Biro A, Szekanecz Z, et al. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017 Feb 15;9:139-47. doi: 10.2147/CEOR.S124381
19. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, et al. Subcutaneous Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis who Previously Received Subcutaneous Sarilumab or Intravenous Tocilizumab: An Open-Label Extension of a Randomized Clinical Trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Nov;2(11):672-80. doi: 10.1002/acr2.11188
20. Tony HP, Feist E, Aries PM, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract.* 2022 Feb 1;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.10.2022/29.11.2022/2.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «БИОКАД». 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 article is sponsored by BIOCAD. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Загребнева А.И. https://orcid.org/0000-0002-3235-1425
Симонова Е.Н. https://orcid.org/0000-0002-8372-6995
Мезенова Т.В. https://orcid.org/0000-0002-8035-6669
Бурмистрова Н.Б. https://orcid.org/0000-0003-2366-0231
Гаврикова Ю.А. https://orcid.org/0000-0001-8414-1545
Долгов В.В. https://orcid.org/0000-0001-8007-5499
Морозова Е.О. https://orcid.org/0000-0001-9406-2488
Кодзева Ж.М. https://orcid.org/0000-0001-7983-6115
Сапогина К.С. https://orcid.org/0000-0002-0727-5176

Развитие двустороннего эписклерита и ревматоидного артрита после перенесенной новой коронавирусной инфекции: описание клинического случая

Матвеева О.Н.[1], Квасова Е.В.[2]

[1]МЦ «Гиппократ», Ростов-на-Дону; [2]Клинико-диагностическй центр «Здоровье», Ростов-на-Дону
[1]Россия, 344019, Ростов-на-Дону, ул. 13-я Линия, 8;
[2]Россия, 344011, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3

В декабре 2019 г. мир столкнулся с новым инфекционным заболеванием, получившим название новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), масштабы распространения которой приобрели характер пандемии. Инфекция, остающаяся с нами и по сей день, может вызывать очень тяжелые респираторные симптомы вплоть до тотального поражения легких и смерти, а также серьезные системные проявления, связанные с чрезмерной активацией иммунных механизмов. В настоящее время известно множество случаев вторичных аутоиммунных процессов, нередко формирующих полноценные аутоиммунные заболевания у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Представлено клиническое наблюдение, в котором на фоне перенесенного COVID-19 развился эписклерит, а затем и суставной синдром, соответствующий классификационным критериям ревматоидного артрита. Обсуждаются необычность дебюта суставного синдрома у данного пациента, трудности ранней диагностики заболевания, а также возможные механизмы формирования подобных ассоциаций.

Ключевые слова: *SARS-CoV-2; COVID-19; эписклерит; ревматоидный артрит.*
Контакты: *Ольга Николаевна Матвеева;* ***olgamv29@gmail.com***
Для ссылки: *Матвеева ОН, Квасова ЕВ. Развитие двустороннего эписклерита и ревматоидного артрита после перенесенной новой коронавирусной инфекции: описание клинического случая. Современная ревматология. 2022;16(6):80–83.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-80-83*

Development of bilateral episcleritis and rheumatoid arthritis after a new coronavirus infection: a description of a clinical case

Matveeva O.N.[1], Kvasova E.V.[2]

[1]Hippocrates Medical Center Ltd, Rostov-on-Don; [2]Clinical Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don
[1]8, 13th Liniya Street, Rostov-on-Don 344019, Russia; [2]70/3, Dolomanovsky Alley, Rostov-on-Don 344011, Russia

In December 2019, the world faced a new infectious disease, called the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), whose spread has become pandemic. The infection that remains with us to the present day can cause very severe respiratory symptoms up to total lung damage and death, as well as serious systemic manifestations associated with excessive activation of immune mechanisms. Currently, there are many cases of secondary autoimmune processes, often forming full-fledged autoimmune diseases, in people who have had a new coronavirus infection.

We present a clinical observation of episcleritis developed on the background of COVID-19, and then an articular syndrome onset that met the classification criteria for rheumatoid arthritis. The unusual debut of the articular syndrome in this patient, the difficulties of early diagnosis of the disease, as well as possible mechanisms of the formation of such associations are discussed.

Keywords: *SARS-CoV-2; COVID-19; episcleritis; rheumatoid arthritis.*
Contact: *Olga Nikolaevna Matveeva;* ***olgamv29@gmail.com***
For reference: *Matveeva ON, Kvasova EV. Development of bilateral episcleritis and rheumatoid arthritis after a new coronavirus infection: a description of a clinical case. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):80–83.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-80-83*

В декабре 2019 г. Китай сообщил о вспышке пневмонии в Ухане, городе с населением более 11 млн человек [1]. В качестве возбудителя был идентифицирован новый коронавирус (novel coronavirus, nCOV-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2) и заболевание было названо коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). Инфекция быстро распространилась по миру и приобрела масштабы пандемии. Это чрезвычайно контагиозное респираторное заболевание протекает с поражением легких, лихорадкой, кашлем, головной болью, болью в горле, одышкой, артралгиями, миалгиями, болью в груди, изменением вкуса и спутанностью сознания. Инфекция может вызвать острую воспалительную реакцию в организме, сопровождающуюся высвобождением цитокинов и быстрым ухудшением состояния с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома, и даже летальный исход.

Однако поражение дыхательной системы – не единственное проявление коронавирусной болезни. К настоящему времени описано множество аутоиммунных заболеваний (АЗ), развившихся в ассоциации с инфекцией SARS-CoV-2 [2–6].

Клинические проявления аутоиммунной патологии при COVID-19:

- Антифосфолипидный синдром
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Болезнь Грейвса
- Болезнь Кавасаки (в том числе у взрослых)
- Васкулит
- Вирусный артрит
- Дерматомиозит/полимиозит
- Сахарный диабет 1-го типа
- Интерстициальное заболевание легких
- Миастения гравис
- Оптический нейромиелит
- Псориаз
- Ревматоидный артрит (РА)
- Саркоидоз
- Синдром Гийена–Барре
- Синдром Миллера–Фишера
- Септальный панникулит
- Склерит/эписклерит

Выявлены некоторые общие отклонения как врожденного, так и приобретенного иммунитета, возникающие при АЗ и COVID-19, однако патогенез этих состояний до конца не изучен.

На данном этапе представляется важным накопление сведений о случаях возникновения АЗ у пациентов после перенесенной инфекции SARS-Cov-2. Приводим один из таких случаев. Пациент подписал информированное согласие на использование данных о его заболевании в научных целях при условии соблюдения конфиденциальности.

Клиническое наблюдение

Пациент А.*, 45 лет, обратился к ревматологу в июне 2021 г. по рекомендации офтальмолога. Жалоб на момент первичного обращения не предъявлял, однако сообщил, что в мае 2021 г. перенес COVID-19 легкого течения, без поражения легких, по поводу чего получал амбулаторное лечение. В начале июня 2021 г. возникли боль и покраснение правого глаза. Офтальмолог диагностировал эписклерит и направил пациента к ревматологу для исключения ревматического заболевания как возможной причины. Ранее ввиду отсутствия жалоб пациент к ревматологу не обращался.*

Пациент работает в офисе, имеет здорового сына. Из хронических заболеваний отмечает язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, сезонную аллергию, мочекаменную болезнь, непереносимость лактозы. С 2016 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции выявляется лейкопения 2,0–3,0·10⁹/л (у гематолога не наблюдается).

При ревматологическом осмотре признаков артрита, энтезита или другой костно-мышечной патологии не обнаружено. При лабораторном обследовании в июне 2021 г. определялись антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 50 МЕ/мл (при норме до 5 МЕ/мл), IgG-антитела к SARS-CoV-2 – 23; лейкопения – 3,3·10⁹/л, уровни ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора, СОЭ и СРБ в пределах нормы.

Рентгенограммы кистей (а) и стоп (б) пациента А.
Hands (a) and feet (b) radiographs of patient A.

Пациенту было рекомендовано наблюдение у ревматолога. По поводу эписклерита получал локальную терапию глюкокортикоидами с клиническим улучшением.

В августе 2021 г. пациент вновь обратился к ревматологу уже с жалобами на боль в суставах кистей и утреннюю скованность в них в течение нескольких минут. Кроме того, появились жалобы со стороны левого глаза. Офтальмологом верифицирован двусторонний эписклерит. При осмотре также не выявлено объективных признаков воспаления суставов, вновь зарегистрировано повышение уровня АЦЦП (до 73 МЕ/мл). Другие лабораторные показатели не имели отклонений от нормы, в том числе и количество лейкоцитов, которое составило 4,4·10⁹/л.

На стандартной рентгенограмме кистей (см. рисунок, а) определялось сужение суставных щелей дистальных и проксимальных межфаланговых суставов с обеих сторон. На рентгенограмме стоп (см. рисунок, б) отмечались лишь признаки остеоартрита I плюснефланговых суставов с обеих сторон.

Известно, что эписклерит – одно из внесуставных проявлений РА, а АЦЦП – высокоспецифичный маркер данного заболевания. Однако для подтверждения диагноза РА обычно применяются классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., которые предполагают наличие хотя бы одного припухшего сустава, отсутствие других заболеваний, сопровождающихся воспалительными изменениями суставов, и оценку минимум 6 баллов из 10 возможных [7]. К моменту второго визита пациент не соответствовал классификационным критериям ACR/EULAR, и диагноз РА установлен не был. Больному был рекомендован прием ацеклофенака и назначен визит через 4 нед с контрольными анализами крови.

Однако он обратился к ревматологу уже спустя неделю в связи с усилением боли и скованности в суставах кистей, появлением боли и отечности в коленных суставах. При осмотре выявлены болезненность и припухлость шести проксимальных межфаланговых суставов кистей (суммарно на обеих кистях) и синовит обоих коленных суставов, подтвержденный при УЗИ. Отмечалось повышение СОЭ до 37 мм/ч, уровня СРБ до 42 мг/л и АЦЦП до 70 МЕ/мл, содержание РФ и форменных элементов по данным общего анализа крови без отклонений от нормы.

Таким образом, клиническая картина полностью соответствовала классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г., в связи с чем пациенту был поставлен диагноз: РА, очень ранняя стадия, серонегативный по РФ, позитивный по АЦЦП, высокая активность (DAS28 – 5,25 балла), рентгенологическая стадия I, функциональный класс 2.

Однако не до конца понятным оставался генез эписклерита. Он мог расцениваться как внесуставное проявление РА или как проявление постковидного синдрома.

К настоящему времени пациент уже в течение года наблюдается у ревматолога и получает метотрексат в дозе 20 мг/нед подкожно. На фоне лечения суставной синдром полностью купирован, СОЭ и СРБ в пределах нормы, однако уровень АЦЦП не опускается ниже 56 МЕ/мл. Кроме того, дважды имел место рецидив двустороннего эписклерита, назначались локальные инъекции бетаметазона.

Обсуждение. Первый случай эписклерита был описан в Испании у 31-летней COVID-19-позитивной пациентки [8]. До этого считалось, что семейство коронавирусов может способствовать развитию у человека лишь одной офтальмологической патологии – конъюнктивита [8]. Однако, возможно, в настоящее время мы имеем дело с новым паттерном. Так, описаны отдельные случаи появления у пациентов с подтвержденным COVID-19 переднего склерита [9], а также других офтальмологических нарушений, возникавших как проявление или осложнение инфекции SARS-CoV-2 (хемоз, эпифора, фолликулярный конъюнктивит, фотофобия, зуд, размытость зрения и др.) [10]. Можно предположить, что часть этих изменений связана с иммунными нарушениями.

В литературе уже имеются данные о нарушениях как врожденного, так и приобретенного иммунитета, связанных с коронавирусной болезнью. Показано, что в случае недостаточного врожденного иммунного ответа на новый вирус (снижение процентного содержания некоторых иммунных клеток, например, естественных киллеров) он способен беспрепятственно размножаться в первично инфицированных тканях. Впоследствии это может приводить к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов с привлечением макрофагов и гранулоцитов и образованием иммунных комплексов [11].

Недавние исследования выявили, что макрофаги в определенной степени могут способствовать прогрессированию заболевания у пациентов с COVID-19, играя ключевую роль в так называемом цитокиновом шторме или синдроме активации макрофагов [12]. Считается, что в этом процессе важное значение может иметь шиповидный белок (S) SARS-CoV-2, который проникает в макрофаги, связываясь с рецептором ACE2, вызывая воспаление и повреждение легких [13]. В качестве источника провоспалительных цитокинов в легких пациентов с COVID-19 также могут выступать инфицированные SARS-CoV-2 дендритные клетки, которые являются своеобразным связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом и, будучи инфицированными SARS-CoV-2, способны усугублять клинические проявления COVID-19 с возникновением иммунных нарушений [14].

В качестве возможной причины развития аутоиммунной патологии при COVID-19 рассматривается и молекулярная мимикрия [15], приводящая к поликлональной активации В-клеток с последующей выработкой антител, образованием иммунных комплексов и продукцией провоспалительных цитокинов [16]. Если в данном клиническом случае предположить патогенез, основанный на молекулярной мимикрии, когда реакция антител на вирус имеет решающее значение для индукции воспаления суставов, тогда быстрое снижение постинфекционного иммунитета в течение нескольких недель могло способствовать относительно позднему появлению симптомов артрита (т. е. после поражения глаз).

Как бы то ни было, у пациентов с COVID-19 часто обнаруживаются характерные для ревматических заболеваний аутоантитела, способные участвовать в активации системы комплемента, образовании иммунных комплексов и прямом цитотоксическом повреждении тканей [17], т. е. в развитии и поддержании системного воспаления.

Таким образом, нарушенный под влиянием новой коронавирусной инфекции иммунный ответ определенно вносит вклад в тяжесть повреждения и может вызвать аутоиммунный процесс у предрасположенных лиц [15].

Заключение. Данный случай демонстрирует хронологическую связь между коронавирусной болезнью и дебютом суставного синдрома. Примечательно, что течение самой инфекционной патологии у пациента было легким, не потребовало госпитализации и не вызвало других серьезных последствий. Однако невозможно игнорировать то, что АЗ возникло у ранее здорового в этом отношении человека.

На сегодняшний день клиническими рекомендациями и стандартами лечения не предусмотрено назначения базисных противовоспалительных препаратов носителям АЦЦП, не имеющим суставного синдрома, даже при наличии изолированного поражения глаз. Такие пациенты вынуждены получать симптоматическое лечение до появления полноценной развернутой картины заболевания.

Для понимания патогенеза АЗ, возникающих после коронавирусной болезни, а также для разработки методов их профилактики и терапии необходимо дальнейшее накопление сведений и проведение масштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223): 470-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24.
2. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Jun; 76:233-5. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062. Epub 2020 Apr 15.
3. Егорова ОН, Голоева РГ, Абдулганиева ДИ. Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные. Современная ревматология. 2021; 15(4):31-7.
[Egorova ON, Goloeva RG, Abdulganieva DI. Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):31-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37
4. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug; 40(8):3357-62. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1. Epub 2021 Feb 15.
5. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):e655-e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9. Epub 2020 Oct 5.
6. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395(10239):1741-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6. Epub 2020 May 13.
7. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА, Лучихина ЕЛ. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(1):10-5.
[Karateev DE, Olyunin YuA, Luchikhina EL. New classification criteria for rheumatoid arthritis ACR/EULAR 2010 – a step forward to early diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(1):10-5. (In Russ.)].
8. Mangana CM, Kargacin AB, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):e1056-e1057. doi: 10.1111/aos.14484. Epub 2020 Jun 1.
9. Feizi S, Meshksar A, Naderi A, Esfandiari H. Anterior Scleritis Manifesting After Coronavirus Disease 2019: A Report of Two Cases. *Cornea*. 2021 Sep 1;40(9):1204-6. doi: 10.1097/ICO.0000000000002795.
10. Ceran BB, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;258(9): 1959-63. doi: 10.1007/s00417-020-04777-7. Epub 2020 Jun 6.
11. Market M, Angka L, Martel AB, et al. Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell based immunotherapies. *Front Immunol*. 2020 Jun 23;11:1512. doi: 10.3389/fimmu.2020.01512. eCollection 2020.
12. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):842-4. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9. Epub 2020 May 12.
13. Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833. Epub 2020 Jun 20.
14. Li J, Liu HH, Yin XD, et al. COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflamm Res*. 2021 Apr;70(4):407-28. doi: 10.1007/s00011-021-01446-1. Epub 2021 Feb 28.
15. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Feb;42(1):102-11. doi: 10.1007/s12016-011-8294-7.
16. Angileri F, Legare S, Marino A, et al. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020 Aug;19(8):102591. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102591. Epub 2020 Jun 11.
17. 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.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.06.2022/10.08.2022/12.08.2022

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.

Матвеева О.Н. https://orcid.org/0000-0002-4504-6630
Квасова Е.В. https://orcid.org/0000-0001-8707-1458

Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы)

Васильев В.И.[1], Городецкий В.Р.[2], Чальцев Б.Д.[2], Пробатова Н.А.[3], Шорникова Н.С.[1], Кокосадзе Н.В.[3], Павловская А.И.[3], Борисенко Е.А.[4], Гайдук И.В.[5]

[1]ООО «Ревмоцентр», Москва; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; [4]ГБУЗ «Калужская областная клиническая больница», Калуга; [5]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

[1]Россия, 107140, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; [4]Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневского, 1; [5]Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Представлены описание случая трансформированного варианта диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с болезнью Шегрена (БШ) и лимитированной системной склеродермией (ССД), а также краткий обзор литературы, посвященной лимфопролиферативным заболеваниям при БШ и ССД. Обсуждаются связи между указанными состояниями.

Ключевые слова: *болезнь Шёгрена; системная склеродермия; антицентромерные антитела; лимфопролиферативные заболевания; MALT-лимфома; диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; предикторы лимфропролиферации.*

Контакты: *Богдан Дмитриевич Чальцев;* ***bodya92@inbox.ru***

Для ссылки: *Васильев ВИ, Городецкий ВР, Чальцев БД и др. Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы). Современная ревматология. 2022;16(6):84–91.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-84-91*

Transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease and systemic sclerosis: case report and literature review

Vasiliev V.I.[1], Gorodetskiy V.R.[2], Chaltsev B.D.[2], Probatova N.A.[3], Shornikova N.S.[1], Kokosadze N.V.[3], Pavlovskaya A.I.[3], Borisenko E.A.[4], Gaiduk I.V.[5]

[1]Revmocenter, Moscow; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia, Moscow; [4]Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga; [5]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow

[1]4, Nizhnyaya Krasnoselskaya Street, Moscow 107140, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; [4]1, Vishnevskogo Street, Kaluga 248007, Russia; [5]20, Delegatskaya Street, Build. 1, Moscow 127473, Russia

This article describes a case of a transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease (SjD) and systemic sclerosis (SSc), as well as a brief review of the literature on lymphoproliferative diseases in SjD and SSc.

Keywords: *Sjögren's disease; systemic sclerosis; anticentromere antibodies; lymphoproliferative diseases; MALT lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; lymphoma predictors.*

Contact: *Bogdan Dmitrievich Chaltsev;* ***bodya92@inbox.ru***

For reference: *Vasiliev VI, Gorodetskiy VR, Chaltsev BD, et al. Transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease and systemic sclerosis: case report and literature review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):84–91.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-84-91*

Болезнь Шегрена (БШ) – аутоиммунное (АЗ) и лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ), характеризующееся генерализованным поражением секретирующих эпителиальных желез с развитием аутоиммунного эпителиита, выраженным нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета и высоким риском развития В-клеточных лимфом, преимущественно экстранодальных [1–3]. Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) из лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома), происходит из лимфоидной популяции, которая индуцируется хроническим воспалением в экстранодальных локализациях. ЛМЗ образуют группу лимфом, происходящих из В-лимфоцитов маргинальной зоны. В классификации ВОЗ выделены три различных варианта ЛМЗ: экстранодальная MALT-лимфома; ЛМЗ селезенки; нодальная ЛМЗ (НЛМЗ) [4]. MALT-лимфома является наиболее частым типом ЛМЗ и диагностируется в 5–8% случаев всех В-клеточных лимфом. Наиболее частые локализации MALT-лимфом – желудок, слюнные железы, кожа, орбиты, легкие, щитовидная железа, молочные железы, кишечник и печень [4]. Основными органами-мишенями при БШ являются слюнные и слезные железы, которые вовлекаются в процесс у всех пациентов, у 25% из них при отсутствии антилимфопролиферативной терапии в первые 10 лет заболевания развиваются экстранодальные неходжкинские лимфомы (НХЛ) [5]. Риск появления MALT-лимфомы околоушных слюнных желез (ОУСЖ) в 1000 раз выше при БШ, чем в общей популяции [6]. Как показал анализ больших серий пациентов с MALT-лимфомами слюнных желез, связь с АЗ выявляется в 30–90% случаев, и наиболее частыми из них являются БШ и синдром Шёгрена (СШ) [5, 7, 8]. Трансформация MALT-лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) при первичных НХЛ наблюдается редко [7, 8]. Экстранодальная лимфома MALT-типа (EMALT-L), НЛМЗ, ДВККЛ – наиболее частые субтипы НХЛ при БШ, и бо́льшая часть последних, вероятно, является следствием трансформации MALT-лимфом и НЛМЗ при этом заболевании [1–3, 9, 10].

Системная склеродермия (ССД) – системное АЗ, характеризующееся выраженными фиброзными изменениями кожи, внутренних органов и сосудистыми нарушениями, а также секрецией широкого спектра антител к различным аутоантигенам. Помимо диффузной и лимитированной форм ССД, выделяют ССД, которая сочетается с другими ревматическими заболеваниями, включая ревматоидный артрит, БШ, системную красную волчанку, или с отдельными проявлениями этих заболеваний («перекрестный синдром») [11–16]. У пациентов с ССД частота БШ/СШ колеблется от 14 до 30%, что привлекает все большее внимание исследователей, учитывая различные подходы к терапии этих АЗ. Повышенная частота развития НХЛ при различных формах ССД и их взаимосвязь с определенными специфическими аутоантителами при этом заболевании остаются предметом дискуссии [11–16]. В литературе описан только один случай развития MALT-лимфомы (с локализацией в желудке) без клинических проявлений СШ у пациентки с ССД и тяжелым поражением пищевода [17]. Паранеопластический вариант развития ССД при лечении НХЛ слюнных желез представлен в другом наблюдении [18], тогда как о MALT-лимфоме слюнных желез при этом заболевании никогда не сообщалось [19]. В литературе мы не нашли также данных о развитии трансформированной ДВККЛ желудка ни при БШ, ни при ССД.

Приводим наблюдение сочетания БШ и ССД, осложненной развитием ДВККЛ. На основе этого клинического случая будут оценены взаимосвязи БШ, ССД и ЛПЗ.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., *1954 г. рождения, в возрасте 44 лет впервые поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на сухость в полости рта, необходимость запивать сухую пищу, прогрессирующий пришеечный кариес, значительное увеличение ОУСЖ, онемение и чувство жжения в кистях и стопах, геморрагические высыпания на коже нижних конечностей, повышенную чувствительность пальцев кистей к холоду и эмоциональным факторам.*

Из анамнеза известно, что с 34 лет отмечается прогрессирующий пришеечный кариес, с 37 лет – рецидивирующий паротит, с 39 лет – отек кистей и феномен Рейно (ФР), с 40 лет – постепенное увеличение ОУСЖ, с 41 года – сухость глаз, с 44 лет – геморрагические высыпания, чувство жжения и боль в пальцах стоп. Клинико-лабораторные проявления у пациентки, выявленные при динамическом наблюдении, представлены в табл. 1. Диагностирована БШ с поражением слюнных желез (паренхиматозный паротит, «псевдолимфома ОУСЖ», ксеростомия III степени), глаз (сухой кератоконьюнктивит – СКК, – нитчатый кератит, гиполакримия III степени), сосудов (отек кистей, ФР, криоглобулинемическая пурпура) и периферической нервной системы (полиневропатия). Массивное увеличение ОУСЖ расценено как проявление «псевдолимфомы», согласно терминологии, предложенной N. Talal и соавт. [1] для описания такого клинического проявления при БШ, однако по техническим причинам биопсия ОУСЖ тогда не была выполнена. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, назначены хлорбутин 6 мг/сут и преднизолон 5 мг/сут для длительного приема и локальная увлажняющая терапия. На фоне лечения наблюдалось исчезновение геморрагических высыпаний и значительное уменьшение размеров ОУСЖ.

При повторном поступлении через 3 года (47 лет) отек кистей отсутствовал, но при рентгенографии выявлены остеолиз ногтевых фаланг кистей и тени точечных кальцинатов, при капилляроскопии – неактивный ранний тип склеродермических изменений, клинически имелись дигитальные рубчики. Рецидивов пурпуры не наблюдалось, сохранялось незначительное увеличение ОУСЖ. В анализах крови – невыраженная гипергаммаглобулинемия, ревматоидный фактор (РФ) – 1/80, других отклонений лабораторных показателей не наблюдалось. Диагноз изменен на сочетание БШ с лимитированной формой ССД. После выписки из стационара рекомендованную терапию хлорбутином и преднизолоном пациентка не проводила.

С 54 лет вновь отмечалось значительное увеличение ОУСЖ и периферических шейных лимфоузлов (л/у). Проведена биопсия шейного л/у, заподозрена В-клеточная мелкоклеточная лимфома, в связи с чем пациентка была госпитализирована.

Пересмотр препаратов шейного л/у: в ткани л/у тотальное стирание рисунка строения субстратом мелкоклеточной лимфомы, преимущественно с диффузным ростом, клеточный состав представлен мелкими лимфоидными клетками с округло-овальными центроцитоидными неправильными ядрами, выражены признаки плазмоцитарной дифференцировки, встречаются скопления плазматических клеток, среди опухолевого инфильтрата дискретно расположены крупные клетки с округ-

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели при динамическом наблюдении пациентки с сочетанием БШ и ССД
Table 1. Clinical and laboratory features during dynamic monitoring of the patient with SjD and SSc

Клинико-лабораторные проявления	Год					
	1998	2001	2008	2009	2011	2012, 2014
Рецидивирующий паротит	+	-	-	-	-	-
Увеличение ОУСЖ	+	+	+	-	-	-
Сиалометрия (<2,5/5мин)	0	1,2	0	0	0	Нд
Биопсия МСЖ (N <50 клеток в фокусе)	300	100	500	Нд	Нд	Нд
СКК	+	+	+	+	+	Нд
Поражение желудка	Нд	Нд	+	Нд	Нд	+
Отек кистей/ФР	+/-	- /+	-/+	-	-	-
Криоглобулинемическая пурпура	+	-	-	-	-	-
Склеродактилия	-	-	-	-	-	-
Кальцинаты/остеолиз	Нд	+/+	+/+	Нд	+/+	Нд
Дигитальные язвочки	-	+	-	-	-	Нд
Периферическая лимфаденопатия	-	-	+	-	-	+
Увеличение внутригрудных л/у	-	-	+	-	-	+
Спленомегалия	-	-	-	-	-	+
Поражение легких (рентгенография/КТ)	+/Нд	+/Нд	+/+	-/+	-/-	+
Поражение костного мозга	Нд	Нд	+	+/-?	-	+
Псевдолимфома ОУСЖ	+	-	-	-	-	-
MALT-лимфома ОУСЖ Наличие В-клеточной клональности Рецидив НХЛ	+/-? Нд	Нд Нд	+ + ?	- +	- + -	- + +
Трансформация MALT-лимфомы ОУСЖ в ДВККЛ	Нд	Нд	?	-	-	+
ДВККЛ желудка	Нд	Нд	Гастрит	Нд	Нд	+
ЛДГ (N до 450 МЕ), МЕ	230	140	997	179	229	Нд
Криопротеины (N – не определяются)	4+	-	-	-	-	Нд
АНФ (<1/160)	-	-	1/1280	1/320	1/640	Нд
Ro/La-антитела (N – до 25 Ед/мл)	Нд	Нд	-	-	-	Нд
АЦА (N – до 10 Ед/мл)	Нд	Нд	288	>200	>300	Нд
CD19+(В-лимфоциты)	Нд	Нд	0,2	0	Нд	Нд
РТМ + бендамустин	-	-	-	-	+	+
Пульс-терапия ГК + циклофосфан	+	-	-	-	-	-
ПХТ R-CHOP	-	-	+	-	-	CHOP
Клиническая/гистологическая/молекулярная ремиссия на фоне ПХТ				+/+/-	+/+/-	+/+/-

Примечание. Нд – нет данных; МСЖ – малые слюнные железы; N – норма; КТ – компьютерная томография; АНФ – антинуклеарный фактор; ГК – глюкокортикоиды.

ло-овальными ядрами с морфологией центробластов, на отдельных участках визуализируются признаки колонизации предсуществующих фолликулов, морфологическая картина соответствует периферической В-клеточной ЛМЗ. Учитывая ранее диагностированную «псевдолимфому» и значительное увеличение ОУСЖ (рис. 1), рассматривался метастатический вариант поражения л/у.

Рис. 1. *Значительное увеличение ОУСЖ у пациентки с БШ и ССД*
Figure 1. *Significant parotid salivary gland enlargement in patient with SjD and SSc*

Проведена биопсия ОУСЖ: ткань слюнной железы с почти полной атрофией железистой паренхимы за счет «плотного» лимфоидного инфильтрата, инфильтрат диффузный со слабо выраженной тенденцией к нодулярности, представлен небольшими и средних размеров лимфоидными клетками с центроцитоидными и округлыми ядрами, клетками плазмоцитарного ряда и с морфологией моноцитоидных В-клеток, в инфильтрате много бластных форм, преимущественно типа центробластов, расположенных дискретно. Иммуногистохимическое исследование биоптата ОУСЖ: опухолевые клетки экспрессируют CD20, BCL2, коэкспрессируют CD43, CD27, при реакции с панцитокератином хорошо видны лимфоэпителиальные поражения, маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессируют около 30% опухолевых клеток, на отдельных участках до 40–50% клеток, с остальными маркерами реакции в опухолевых клетках негативные.

Заключение: морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевого инфильтрата в слюнной железе соответствует В-клеточной лимфоме MALT-типа, в то же время большое количество центробластов и высокая митотическая активность, несмотря на дискретный рост бластных элементов, позволяют предположить бластную трансформацию MALT-лимфомы (начальные проявления ДВККЛ?).

Гастроскопия: слизистая оболочка желудка преимущественно в области средней и верхней трети гиперемирована и отечна, картина гастрита, подтверждения опухолевой инфильтрации не получено.

Миелограмма: 12% клеток лимфоидного ряда представлены крупными анаплазированными клетками, ядра их округлой неправильной формы с грубой структурой хроматина и выраженной базофилией цитоплазмы.

Трепанобиопсия костного мозга: костный мозг умеренноклеточный, видны элементы всех ростков гемопоэза интерстициально, между ними встречаются группки лимфоидных и плазматических клеток.

Диагностировано сочетание БШ и лимитированной формы ССД с развитием диссеминированной MALT-лимфомы с поражением ОУСЖ, периферических, внутригрудных л/у и костного мозга. Учитывая наличие генерализованного процесса, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокий пролиферативный уровень Ki67 и появление крупных клеток в биоптатах ОУСЖ, пониженный уровень поликлонального IgG и уменьшение числа CD19+ В-клеток до 0,2 в периферической крови, несмотря на отсутствие морфологического подтверждения ДВККЛ, больной рекомендована полихимиотерапия (ПХТ) по схеме R-CHOP. После 9 мес такой терапии при рестадировании НХЛ с повторной биопсией ОУСЖ зафиксирована полная клиническая, гистологическая/иммунногистохимическая, но не молекулярная (В-клеточная клональность в биоптате ОУСЖ сохранялась) ремиссия лимфомы. Назначена поддерживающая терапия ритуксимабом (РТМ) 1 раз в 3 мес в течение 2 лет.

Через 2 года в связи с увеличением периферических л/у проведена биопсия одного из них, зафиксирован рецидив НХЛ. Гистологическое заключение: в ткани л/у рисунок строения нарушен за счет диффузного разрастания лимфомы, наряду с мелкими лимфоидными клетками с округлыми и неправильной формы ядрами присутствует много более крупных лимфоидных дискретно расположенных клеток с бластной морфологией ядер. При исследовании на В-клеточную клональность с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) получен положительный результат. Морфологическое подтверждение трансформации в ДВККЛ и на этот раз не проводилось. Проведено 4 курса терапии РТМ и бендамустином с последующей поддерживающей терапией РТМ 1 раз в месяц в течение 9 мес. Вновь отмечена клиническая ремиссия. Однако еще через 14 мес в связи с появлением жалоб на боль в желудке проведена гастроскопия с биопсией желудка, диагностировано развитие ДВККЛ.

Микроскопическое описание: кусочки слизистой оболочки желудка с развитием крупноклеточной лимфомы. На срезах парафинового блока проведено иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки инфильтрата в слизистой оболочке желудка экспрессируют CD79α, PAX5, до 50% клеток экспрессируют FOXP1, 60–70% клеток – маркер пролиферативной активности Ki67, с остальными маркерами, в том числе с CD20, реакция опухолевых клеток негативная, в опухолевой ткани – умеренное количество реактивных CD3+ Т-лимфоцитов. Морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевых клеток в слизистой оболочке желудка соответствует ДВККЛ (рис. 2).

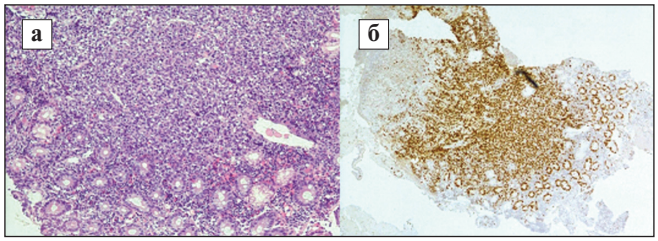


Рис. 2. *Морфологическое исследование слизистой оболочки желудка: а – фрагмент слизистой оболочки желудка с диффузным лимфоидно-клеточным инфильтратом из крупных клеток с ядрами неправильной формы. Морфологическая картина крупноклеточной лимфомы желудка. Окраска гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическое исследование с окраской на маркер пролиферативной активности Ki67, позитивны до 60–70% опухолевых клеток*
Figure 2. *Morphological examination of the stomach: a – hematoxylin and eosin staining, a fragment of the gastric mucosa with a diffuse lymphoid cell infiltrate consisting of large cells with irregularly shaped nuclei – large cell lymphoma of the stomach; b – immunohistochemical study with Ki67 staining, up to 60–70% of tumor cells are positive*

Таблица 2. Предикторы развития злокачественной лимфопролиферации при БШ
Table 2. Lymphoma predictors in Sjogren's disease

Предикторы развития ЛПЗ
Клинические
Массивное увеличение слюнных/слезных желез
Пурпура
Лимфаденопатия
Полиневропатия
Лабораторные
Тромбоцитопения
Лимфопения (преимущественно за счёт CD4+Т-лимфоцитов)
Криоглобулинемия
Снижение уровня С3/С4-фракций комплемента
MIg (парапротеинемия)
Снижение числа CD19+ В-клеток в периферической крови
Морфологические/иммуноморфологические, молекулярные
Значительная лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ (>3 фокусов)
Плазматизация ткани МСЖ
Структуры, подобные зародышевым центрам, в слюнных железах
В-клеточная клональность по данным ПЦР в ткани слюнных/слезных желез
Предикторы развития ДВККЛ
Отсутствие терапии при MALT-лимфоме или массивном увеличении слюнных желез
Увеличение л/у и нормализация увеличенных ранее слюнных желез
Фокусы лимфоидной инфильтрации в легких, печени, головном мозге и др.
Некротизирующий васкулит с язвенными поражениями
Спленомегалия
Симптомы В-клеточной интоксикации
MIg в сыворотке и появление белка BJ в моче
Снижение уровня или исчезновение РФ в крови
Гипопротеинемия с гипогаммаглобулинемией
Дефицит поликлональных Ig
Лучевая терапия слюнных желез

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; белок BJ – белок Бенс-Джонса.

Пациентке проведено 6 курсов ПХТ по схеме R-CHOP, при повторном рестадировании зафиксирована клиническая и гистологическая ремиссия ДВККЛ. Однако после достижения ремиссии последовал летальный исход, причина которого неизвестна.

Обсуждение. В настоящее время онкогематологическая малигнизация становится основной причиной смерти при ССД и БШ, ее частота среди причин летальных исходов достигает 10 и 40–50% соответственно [19–26]. После первых сообщений о повышенной частоте НХЛ у пациентов с БШ [27, 28] опубликовано большое число исследований, подтверждающих превалирование преимущественно В-клеточных НХЛ при описании серий пациентов с этим заболеванием [1–3, 23, 24, 29]. Ранние работы, посвященные изучению риска развития НХЛ, показали, что риск злокачественных ЛПЗ у пациентов с БШ был в 44 раза выше, чем в здоровой популяции, при этом риск у пациентов со значительным увеличением ОУСЖ оказался выше в 66,7 раза, а без увеличения ОУСЖ – в 12,5 раза [27]. Установлены высокая частота обнаружения моноклональных иммуноглобулинов (mIg) в сыворотке и κ/λ-цепей mIg в моче, наличие смешанной моноклональной криоглобулинемии и моноклонального РФ в биоптатах слюнных желез при этом заболевании [1, 9, 30, 31]. ДВККЛ и плазматические дискразии наиболее часто выявлялись в ранних описаниях НХЛ при БШ [1–3], тогда как массивное увеличение слюнных желез при этом заболевании характеризовалось как «псевдолимфома» без четкой диагностики ЛПЗ [1, 32]. После описания лимфом, связанных с лимфоидной тканью из слизистых оболочек (MALT-лимфомы), и внедрения безопасных инцизионных биопсий массивных ОУСЖ/поднижнечелюстных слюнных желез, увеличенных структур в области орбит стало ясно, что описанные ранее «псевдолимфомы» в 70% случаев являются MALT-лимфомами слюнных/слезных желез [33, 34]. Частота обнаружения НХЛ при БШ в первые 10 лет заболевания повысилась с 4–11% до 16–25%, преимущественно за счет диагностики MALT-лимфом в органах-мишенях: слюнных/слезных железах [1–3, 5, 10, 33, 34]. Этот тип лимфом стал превалирующим вариантом НХЛ у пациентов с БШ. Для использования рациональных схем терапии этой категории больных были разработаны различные клинические, биологические и морфологические предикторы развития ЛПЗ при БШ (табл. 2) [35–45]. Как в представленном нами случае, так и в исследованиях, посвященных терапии РТМ при различных вариантах БШ/СШ, низкое содержание CD19+ В-клеток в периферической крови может стать новым серологическим предиктором развития MALT-лимфом при этих заболеваниях [35–37].

Хотя MALT-лимфомы ОУСЖ в 1000 раз чаще встречаются при БШ, чем в общей популяции, MALT-лимфомы желудка сравнительно редко описываются при этом заболевании и, как правило, не связаны с инфекцией *Helicobacter pylori*, в отличие от первичных MALT-лимфом желудка [46, 47]. Различные гипотетические патогенетические механизмы развития ЛПЗ при БШ подробно освещены в литературе [8, 41–45, 48]. Массивная стимуляция специфическими аутоантителами при длительном течении заболевания является основным фактором развития НХЛ при АЗ, тогда как при первичных MALT-лимфомах желудка, придатков глаза, кожи, тонкого кишечника и легких стимуляция аутореактивных В-клеток обусловлена специфическими инфекционными агентами: *Helicobacter pylori, Chlamydophila psittaci, Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni, Achromobacter xylosoxidans*. Поэтому патофизиологические механизмы и подходы к терапии первичных НХЛ и НХЛ при АЗ могут существенно различаться [8, 47, 48].

Повышенная частота НХЛ при ССД предполагалась в ранних эпидемиологических работах, однако хорошо спланированные исследования не выявили повышенного риска возникновения лимфом при этом заболевании [6]. Среди 66 случаев НХЛ, описанных в литературе до 2017 г., обнаружена только одна MALT-лимфома желудка при ССД и не было ни одного случая развития MALT-лимфомы ОУСЖ [19]. Частота выявления НХЛ значительно возрастает при сочетании БШ и ССД, что послужило поводом выделить лимитированную форму заболевания в сочетании с БШ и антицентромерными

аутоантителами (АЦА) в отдельный субтип, ассоциированный с высоким риском развития НХЛ [12, 16].

В нашем длительном наблюдении пациентки с лимитированной формой ССД в сочетании с БШ хорошо прослеживается многоступенчатый процесс: массивное увеличение ОУСЖ с вероятным развитием MALT-лимфомы ОУСЖ, последующее развитие диссеминированной MALT-лимфомы с поражением слюнных желез, л/у, костного мозга и трансформацией в ДВККЛ. Клинические проявления, наблюдавшиеся у нашей пациентки при первом обследовании, сходны с таковыми у пациента с БШ, описанного P.E. Queneau и соавт. [46], у которого одновременно выявлены MALT-лимфома ОУСЖ и MALT-лимфома желудка при отсутствии каких-либо гастроинтестинальных жалоб на момент обследования. Интересно, что в обоих случаях при гастроскопии была обнаружена картина хронического гастрита, однако использование эндоскопического ультрасонографического управляемого метода биопсий позволило P.E. Queneau и соавт. [46] диагностировать MALT-лимфому желудка с одновременным выявлением MALT-лимфомы ОУСЖ. У нашей же пациентки ДВККЛ желудка была определена только через 6 лет после обнаружения диссеминированной MALT-лимфомы с клиническим, гистологическим, но не молекулярным ответом на R-CHOP и РТМ с бендамустином. В дебюте заболевания и при первом обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой у нее имелись практически все основные предикторы развития ЛПЗ. Отсутствие терапии локализованной MALT-лимфомы ОУСЖ привело к диссеминированному процессу и трансформации индолентной лимфомы в ДВККЛ. Ранее, до разработки диагностики индолентных MALT-лимфом ОУСЖ и при отсутствии или недостаточной терапии БШ/СШ, мы наблюдали высокую частоту развития трансформированных высокоагрессивных ДВККЛ с летальным исходом в большинстве случаев, несмотря на терапию [9, 23, 28, 39, 40]. Хотя нами не проведены молекулярные исследования, четко подтверждающие трансформацию MALT-лимфомы ОУСЖ в диссеминированную MALT-лимфому и далее в ДВККЛ желудка, наличие аналогичных пиков В-клеточного клона в биоптатах при динамическом наблюдении позволяет предполагать именно такой механизм формирования ДВККЛ, а не возникновение ДВККЛ желудка *de novo*.

Другой возможный вариант развития ДВККЛ у пациентов с БШ и установленной ЛМЗ может быть связан с активацией латентной инфекции вируса Эпштейна–Барр при проведении химиотерапии и также описан нами ранее [49]. Наличие полного спектра предикторов развития ЛПЗ, прогрессирование и недостаточная терапия в первые 15 лет БШ, отсутствие молекулярной ремиссии после ПХТ диссеминированной MALT-лимфомы привели к развитию трансформированной ДВККЛ желудка. Прогрессирования лимитированной формы ССД на протяжении всего заболевания не наблюдалось.

Представленный нами случай показывает, что развитие НХЛ связано с БШ, а не с лимитированной формой ССД и даже при наличии полной клинико-лабораторной, гистологической/иммуногистохимической ремиссии НХЛ, но при отсутствии молекулярной ремиссии, сохраняется высокий риск последующих рецидивов.

MALT-лимфома – наиболее частый тип ЛМЗ, на который приходится 5–8% всех В-клеточных лимфом [48]. Первичные экстранодальные ЛМЗ слюнных желез и желудка, преимущественно локализованные, редко имеют диссеминированный характер. При изучении больших серий пациентов трансформированный вариант с развитием ДВККЛ встречается менее чем в 10% случаев [7, 8]. Экстранодальные ЛМЗ ОУСЖ MALT-типа, развивающиеся на фоне АЗ, у 30% пациентов носят диссеминированный характер с поражением других слюнных желез, области орбит, щитовидной железы, желудка, легких, л/у, костного мозга, нередко сопровождаются развитием трансформированного варианта ДВККЛ [42, 44, 45, 48]. Исследования, проведенные в онкогематологических центрах, показали наличие АЗ у 30–40% пациентов с экстранодальными ЛМЗ слюнных желез [7, 8, 47], однако ЛМЗ, ДВККЛ являются наиболее частыми НХЛ при БШ/СШ, РА и СКВ. В сериях исследований больших ревматологических когорт пациентов, особенно с БШ/СШ, доля ЛМЗ с поражением слюнных желез среди всех ЛПЗ достигает 60–85%, при этом первичные MALT-лимфомы слюнных желез, не ассоциированные с БШ/СШ, встречаются не более чем у 10–15% пациентов [5, 24, 26, 33, 50]. В рекомендациях рабочей группы по изучению MALT-лимфом УЗИ слюнных желез, определение АНФ и антител к Ro/La являются стандартом для выявления взаимосвязи этого типа НХЛ с БШ/СШ в онкогематологической практике [8].

Хотя использование антилимфопролиферативных препаратов на ранних стадиях БШ/СШ объективно замедляет прогрессирование железистых/внежелезистых проявлений заболевания, значительно снижает риск развития ЛПЗ и увеличивает выживаемость пациентов с БШ [3], в практической медицине используются только гормональные, аминохинолиновые и цитотоксические препараты (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), которые, возможно, менее токсичны, но не останавливают прогрессирования железистых и внежелезистых проявлений заболевания и не предотвращают развития НХЛ при БШ/СШ [26]. Своевременная диагностика БШ/СШ, назначение антилимфопролиферативной/анти-В-клеточной терапии на ранних стадиях БШ/СШ, использование малоинвазивной биопсии при значительном увеличении слюнных/слезных желез с целью верификации локализованных MALT-лимфом до начала лечения и контроль В-клеточной клональности при рестадировании лимфом ОУСЖ могут предотвратить развитие трансформированных В-клеточных НХЛ и улучшить прогноз у пациентов с БШ в сочетании с лимитированной формой ССД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Talal N, Moutsopoulos HM, editors. Sjogren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1987. 299 p.
2. Fox RI, Fox CM, editors. Sjugren's Syndrome: Practical Guide lines to Diagnosis and Therapy. New York: Springer; 2011. 506 p.
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Москва: Издательство Московского государственного университета; 2013.
[Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegrena: Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjögren's syndrome: A guide for physicians]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta; 2013.].
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al,

editors. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017. 523 p.
5. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):44-51.
[Vasil'ev VI, Gaiduk IV, Pal'shina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
6. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4029-38. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974. Epub 2008 Feb 8.
7. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist*. 2015 Oct;20(10):1149-53. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0180. Epub 2015 Aug 12.
8. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016 Apr 28;127(17):2082-92. doi: 10.1182/blood-2015-12-624304. Epub 2016 Mar 17.
9. Васильев ВИ, Пробатова НА, Варламова ЕЮ и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2004;79(8):61-7.
[Vasil'ev VI, Probatova NA, Varlamova EYu, et al. Prognostic value of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;79(8):61-7. (In Russ.)].
10. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицин НН и др. MALT-лимфомы при болезни Шёгрена. Терапевтический архив. 2006;81(1):45-52.
[Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsin NN, et al. MALT-lymphomas in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;81(1):45-52. (In Russ.)].
11. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99.
[Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(1):86-99. (In Russ.)].
12. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):272-80. Epub 2013 Jan 18.
13. Zeineddine N, Khoury LE, Mosak J. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res*. 2016 Sep;8(9): 625-32. doi: 10.14740/jocmr2606w. Epub 2016 Jul 30.
14. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Aug;42(3): 457-72. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.005. Epub 2016 Jun 21.
15. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anticentromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):105-12. doi: 10.1007/s10067-011-1789-z. Epub 2011 Jun 14.
16. Васильев ВИ, Чальцев БД, Городецкий ВР и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. Терапевтический архив. 2020;92(12): 126-36.
[Vasil'ev VI, Chal'tsev BD, Gorodetskii VR, et al. The relationship between Sjögren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):126-36. (In Russ.)].
17. Arnaud L, Chryssostalis A, Terris B, et al. Systemic sclerosis and gastric MALT lymphoma. *Joint Bone Spine*. 2006 Jan;73(1):105-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.01.009. Epub 2005 Jun 8.
18. Prochorec-Sobieszek M, Mielnik P, Wagner T, Chwalinska-Sadowska H. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) of salivary glands and scleroderma: a case report. *Clin Rheumatol*. 2004 Aug;23(4):348-50. doi: 10.1007/s10067-004-0879-6. Epub 2004 May 19.
19. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Reports and Review of the World Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2017; 2017:6230138. doi:10.1155/2017/6230138
20. Kasifoglu T, Yasar Bilge S, Yildiz F, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Case Rep Rheumatol*. 2017; 2017:6230138. doi: 10.1155/2017/6230138. Epub 2017 May 4.
21. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15.
22. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4): 800-6. doi: 10.1111/j.13652133.2010.09861.x.
23. Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика лимфопролиферативных изменений при болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. Клиническая медицина. 2021;99(5-6):353-60.
[Chal'tsev BD, Vasil'ev VI, Pal'shina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome associated with anticentromere antibodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5-6): 353-60. (In Russ.)].
24. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, et al. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One*. 2015 Feb 27;10(2): e0116189. doi: 10.1371/journal.pone.0116189. eCollection 2015.
25. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741-7. doi: 10.1002/art.10221.
26. Brito-Zeryn P, Ramos-Casals M. EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096.
27. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978 Dec;89(6): 888-92. doi: 10.7326/0003-4819-89-6-888.
28. Васильев ВИ, Симонова МВ, Финогенова ИА и др. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Шегрена. Терапевтический архив. 1978;(9):108-14.
[Vasil'ev VI, Simonova MV, Finogenova IA, et al. Lymphoproliferative diseases and Sjögren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 1978;(9):108-14. (In Russ.)].
29. Brito-Zeryn P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 17;10(1):90. doi: 10.1186/s13045-017-0464-5.
30. Васильев ВИ, Городецкий ВР, Логвиненко ОА и др. Ревматические маски плазматических дискразий. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):35-43.
[Vasil'ev VI, Gorodetskii VR, Logvinenko OA, et al. Rheumatic masks of plasma cell dyscrasias. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):35-43. (In Russ.)].
31. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):71-82.
[Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Non-Hodgkin's lymphomas in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(5): 71-82. (In Russ.)]
32. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1972 Feb;10(2):199-221.
33. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2009;(6):20-7.
[Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Probatova NA,

et al. The role of the parotid salivary gland biopsy in the early diagnosis of lymphomas in primary Sjögren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;(6):20-7. (In Russ.)].
34. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjögren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol.* 1988 Apr;15(4):621-9.
35. Васильев ВИ, Логвиненко ОА. Первый опыт использования Ритуксимаба в лечении больных с синдромом и болезнью Шёгрена. Вестник Российской АМН. 2009;(2):3-10.
[Vasil'ev VI, Logvinenko OA. The first experience of using Rituximab in the treatment of patients with Sjögren's syndrome and disease. *Vestnik Rossiiskoi AMN*. 2009;(2):3-10. (In Russ.)].
36. Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Сафонова ТН и др. Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):615-23.
[Logvinenko OA, Vasil'ev VI, Safonova TN, et al. Use of rituximab in patients with systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):615-23. (In Russ.)].
37. Васильев ВИ, Кокосадзе НВ, Логвиненко ОА и др. Влияние сочетания ритуксимаба с комбинированной пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана на иммуноморфологические и функциональные нарушения слюнных желез у больной болезнью Шегрена с malt-лимфомой. Терапевтический архив. 2008;80(5):76-9.
[Vasil'ev VI, Kokosadze NV, Logvinenko OA, et al. Combination of rituximab with combined pulse-therapy with high doses of methylprednisolone and cyclophosphamide: effects on immunomorphological and functional disturbances of the salivary glands in a patient with Sjögren's disease and malt-lymphoma. *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;80(5):76-9. (In Russ.)].
38. Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol.* 1993 Feb;46(2):123-8. doi: 10.1136/jcp.46.2.123.
39. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология. 2007;2(3):16-26.
[Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Onkogematologiya*. 2007;2(3):16-26. (In Russ.)].
40. Городецкий ВР, Васильев ВИ, Пробатова НА и др. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. Русский медицинский журнал. 2003;(1):10-3.
[Gorodetskii VR, Vasil'ev VI, Probatova NA, et al. Lymphoma in patients with Sjögren's syndrome. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003;(1):10-3. (In Russ.)].
41. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Ассоциация между болезнью Шёгрена и лимфомами. Научно-практическая ревматология. 2006;(3):67-76.
[Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Association between Sjögren's disease and lymphoma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;(3):67-76. (In Russ.)].
42. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015 Feb;168(3):317-27. doi: 10.1111/bjh.13192. Epub 2014 Oct 15.
43. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1363-8. doi: 10.1136/ard.2010.144782.
44. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, et al. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr 13;5:102. doi: 10.3389/fmed.2018.00102. eCollection 2018.
45. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017 Mar-Jun;30(1-2):65-76. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.006. Epub 2016 Nov 5.
46. Queneau PE, Helg C, Brundler MA, et al. Diagnosis of a gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endoscopic ultrasonography-guided biopsies in a patient with a parotid gland localization. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Apr;37(4):493-6. doi: 10.1080/003655202317316150.
47. Salar A. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. Linfoma MALT gastrico y *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jan 18;152(2):65-71. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006. Epub 2018 Nov 10.
48. Schreuder MI, van den Brand M, Hebeda KM, et al. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *J Hematop*. 2017 Sep 25;10(3-4):91-107. doi: 10.1007/s12308-017-0302-2. eCollection 2017 Dec.
49. Gorodetskiy VR, Klapper W, Probatova NA, et al. Simultaneous Occurrence of Rosai-Dorfman Disease and Nodal Marginal Zone Lymphoma in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Case Rep Hematol.* 2018 Sep 16;2018:7930823. doi: 10.1155/2018/7930823. eCollection 2018.
50. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjцgren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999 Aug;42(8):1765-72. doi: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1765::AID-ANR28>3.0.CO;2-V.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.08.2022/20.10.2022/24.10.2022

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.

Васильев В.И. https://orcid.org/0000-0002-1425-8622
Городецкий В.Р. https://orcid.org/0000-0001-8428-1281
Чальцев Б.Д. https://orcid.org/0000-0003-4188-3578
Пробатова Н.А. https://orcid.org/0000-0002-3056-7062
Шорникова Н.С. https://orcid.org/0000-0002-4700-803X

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Новый биосимиляр этанерцепта – расширение возможностей лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Каратеев А.Е.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Ингибитор фактора некроза опухоли α этанерцепт (ЭТЦ) – один из наиболее популярных представителей группы генно-инженерных биологических препаратов, используемых для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). По данным серии двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующих метаанализов, применение ЭТЦ в комбинации с метотрексатом и в качестве монотерапии позволяет добиться значительного снижения активности ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПсА) и анкилозирующего спондилита (АС). ЭТЦ характеризуется быстрым действием и обеспечивает существенное уменьшение наиболее тягостных проявлений ИВРЗ, таких как боль, нарушение функции и усталость. ЭТЦ отличается относительно низким риском развития серьезных инфекций.

В 2017 г. Европейское медицинское агентство зарегистрировало новый биосимиляр ЭТЦ (Эрелзи®) для лечения РА, ПсА, бляшечного псориаза, АС, аксиального спондилоартрита и ювенильного идиопатического артрита. Этот препарат прошел серьезную проверку в ходе двух масштабных РКИ – EGALITY (n=531) и EQUIRA (n=376), в которых его эффективность и безопасность сравнивались с таковыми референтного ЭТЦ (рЭТЦ) у пациентов с активным псориазом и РА. В этих работах было показано, что по терапевтическому потенциалу, риску развития осложнений и иммуногенности биосимиляр не отличался от рЭТЦ, а переключение с рЭТЦ на биосимиляр не приводило к снижению эффективности и переносимости терапии. В обоих РКИ новый биосимиляр ЭТЦ, основу раствора которого составляет цитратный буфер, демонстрировал статистически значимо меньшее число локальных постинъекционных осложнений (боль, гиперемия), чем рЭТЦ, который содержит фосфатный буфер: 4,9 и 6,5% против 14,2 и 18,4% соответственно.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; генно-инженерные биологические препараты; этанерцепт; биосимиляр; локальные постинъекционные осложнения.*

Контакты: *Андрей Евгеньевич Каратеев;* ***aekarat@yandex.ru***

Для ссылки: *Каратеев АЕ, Лила АМ. Новый биосимиляр этанерцепта – расширение возможностей лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2022;16(6):92–97.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-92-97*

New etanercept biosimilar – expanding treatment options for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

Karateev A.E.[1], Lila A.M.[1,2]

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

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The tumor necrosis factor-α inhibitor etanercept (ETC) is one of the most popular members of the group of biologic disease-modifying antirheumatic drugs used for treatment of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IRD). According to a series of double-blind randomized controlled trials (RCTs) and related meta-analyses, the use of ETC in combination with methotrexate and as monotherapy allows to achieve a significant reduction in the activity of rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS). ETC is fast-acting and provides a significant reduction in the most debilitating manifestations of IRD, such as pain, dysfunction and fatigue. ETC has a relatively low risk of developing serious infections.

In 2017, the European Medical Agency registered a new ETC biosimilar (Erelzy®) for the treatment of RA, PsA, plaque psoriasis, AS, axial spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis. This drug has been extensively tested in two large RCTs, EGALITY (n=531) and EQUIRA (n=376), comparing its efficacy and safety with a reference ETC (rETC) in patients with active psoriasis and RA. These studies showed that biosimilar did not differ from rETC in terms of therapeutic potential, risk of complications and immunogenicity, and switching from rETC to biosimilar did not lead to a decrease in the effectiveness and tolerability of therapy. In both RCTs, the new ETC biosimilar, in which the citrate buffer forms the basis of its solution, demonstrated a statistically significantly lower number of

local post-injection complications (pain, hyperemia) than rETC, which contains phosphate buffer: 4.9 and 6.5% versus 14.2 and 18 .4% respectively.

Key words: *rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; etanercept; biosimilar; local post-injection complications.*

Contact: *Andrey Evgenievich Karateev;* ***aekarat@yandex.ru***

For reference: *Karateev AE, Lila AM. New etanercept biosimilar – expanding treatment options for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):92–97.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-92-97*

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) являются одной из главных составляющих современного комплексного лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), направленного на достижение главной цели – ремиссии или низкой воспалительной активности. В последние 20 лет внедрение в реальную клиническую практику этого класса противоревматических препаратов во многом определило прогресс в лечении таких тяжелых ИВРЗ, как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС). Использование ГИБП в комбинации с классическими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) или в виде монотерапии обеспечивает значительное снижение системной воспалительной активности, выраженности наиболее тягостных симптомов заболевания и замедление рентгенологического прогрессирования [1].

Одним из наиболее популярных в России и мире ГИБП является этанерцепт (ЭТЦ) – представитель группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα), который был одобрен для применения в 1998 г. [2]. По данным, представленным на сайте Drugs Discovery & Development, в 2021 г. по уровню продаж оригинальный ЭТЦ занимал 26-е место среди 50 наиболее часто назначаемых препаратов в мире (4,5 млрд долл.) [3].

ЭТЦ представляет собой моноклональное антитело – рекомбинантную димерную молекулу, содержащую растворимый рецептор ФНОα и Fc-фрагмент IgG1, которая выступает своеобразной «приманкой» для ФНОα, связывает этот цитокин в плазме крови и препятствует его взаимодействию с клеточным рецептором (TNFR1), блокируя таким образом провоспалительные эффекты ФНОα [2].

ЭТЦ прошел серьезную проверку в ходе длительной серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтвердивших его эффективность при РА, ПсА и АС. В частности, высокий терапевтический потенциал ЭТЦ при РА демонстрируют результаты метаанализа Кокрановского общества, основанные на данных 9 РКИ (n=2842). ЭТЦ в сочетании с сБПВП был в 2 раза эффективнее, чем монотерапия сБПВП: при наблюдении в течение 3–36 мес относительный риск (ОР) достижения хорошего ответа на лечение (ACR50) для комбинированной терапии составил 1,96 (95% доверительный интервал, ДИ 1,3–2,9). Сходные данные были получены в отношении достижения ответа по ACR70 и ремиссии по DAS28 (<2,6): ОР для комбинации ЭТЦ и сБПВП – 2,22 (95% ДИ 1,5–3,29) и 1,92 (95% ДИ 1,6–2,31) соответственно. Сочетание ЭТЦ с сБПВП по сравнению с монотерапией сБПВП статистически значимо замедляло рентгенологическое прогрессирование, оцениваемое по общему счету Шарпа (Total Sharp Score, TSS), счету эрозий и сужению суставной щели [4].

В качестве примера можно привести РКИ COMET – сравнение эффекта ЭТЦ в комбинации с метотрексатом (МТ) и монотерапии МТ у 528 пациентов с активным ранним РА. Через 52 нед лечения ремиссия по DAS28 была зафиксирована у 50 и 28% (p<0,0001) пациентов соответственно, отсутствие рентгенологического прогрессирования (van der Heijde-modified Total Sharp Score, мTSS <0) – у 74 и 54% (p<0,0001). Важно отметить более значимую динамику основных проявлений болезни, относящихся к «исходам, оцениваемым самим пациентом», при использовании комбинации ЭТЦ и МТ, чем только МТ. Так, снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составило 41,9 и 31,4 мм; нарушения функции (Health Assessment Questionnaire, HAQ) – 1,02 и 0,72; утомляемости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) – 29,7 и 19,6; улучшение качества жизни (EuroQol-5 Dimensions, EQ-5D) – 0,34 и 0,29 (для всех параметров p<0,05). При этом число серьезных нежелательных реакций (НР) в основной и контрольной группах не различалось: 13 и 12% соответственно [5, 6].

ЭТЦ зарекомендовал себя как действенное средство для лечения ПсА, позволяющее существенно уменьшить выраженность как суставных, так и дерматологических проявлений заболевания. Это подтверждают данные недавно опубликованного метаанализа 25 РКИ, в которых проводилось непрямое сравнение результатов применения иФНОα, ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17 (секукинумаб, иксекизумаб), ИЛ12/23 (устекинумаб), фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и Янускиназ (тофацитиниб) [7].

Весьма наглядным представляется РКИ, проведенное P.J. Mease и соавт. [8], в котором сопоставлялась эффективность ЭТЦ и плацебо при активном ПсА (41% из 205 включенных в исследование пациентов получали МТ). Через 24 нед ответа ACR20 достигли 59 и 15% больных; PASI50 (Psoriasis Activity and Severity Index) и PASI75 – 50 и 18% и 23 и 3% соответственно (для всех сравнений p<0,001). Применение ЭТЦ обеспечило статистически значимое по сравнению с плацебо замедление рентгенологического прогрессирования: через 12 мес наблюдения динамика TSS составила -0,03 балла и +1,0 балл (p<0,001).

Успешное использование ЭТЦ при АС подтверждает метаанализ 14 РКИ (n=1570), выполненный Z.H. Li и соавт. [9]. Использование этого препарата по сравнению с плацебо обеспечивало значительно более высокую частоту достижения 20 и 40% улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society): ОР – 2,36 (95% ДИ 2,03–2,74) и 2,81 (95% ДИ 2,01–3,92), а также частичной ремиссии: ОР – 4,31 (95% 2,52–7,37).

При АС одним из наиболее крупных РКИ, посвященных изучению ЭТЦ, стала работа D. van der Heijde и соавт. [10], в которой 356 пациентов в течение 12 нед получали этот препарат в дозе 50 мг/нед, 25 мг/2 раза в нед или плацебо.

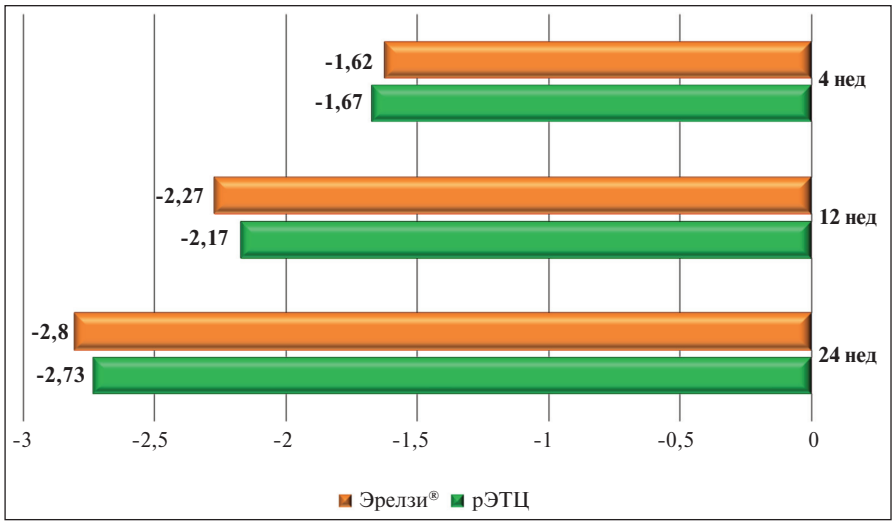


Рис. 1. *Динамика индекса DAS28-СРБ на фоне лечения Эрелзи® и МТ по сравнению с применением рЭТЦ и МТ при РА (РКИ EQUIRA, адаптировано из [20])*
Fig. 1. *Dynamics of the DAS28-CRP index during treatment with Erelzy® and MTX compared with the use of rETC and MTX in RA (EQUIRA RCT, adapted from [20])*

Согласно полученным результатам, обе схемы применения ЭТЦ продемонстрировали значительное преимущество по сравнению с плацебо. Так, ответ по ASAS20 был зарегистрирован у 74,2; 71,3 и 37,3% пациентов, по ASAS40 – у 58,1; 53,3 и 21,6% соответственно (для обоих сравнений p<0,001). В этом исследовании получен быстрый эффект ЭТЦ: статистически значимое уменьшение (по сравнению с исходным уровнем) боли в спине, утренней скованности и уровня СРБ определялось уже через 2 нед после начала терапии.

Благодаря особенностям структуры и фармакологического действия ЭТЦ имеет относительно благоприятный профиль безопасности в плане класс-специфических осложнений ГИБП, прежде всего серьезных инфекций. Это показывает метаанализ 71 РКИ (n=22 760), в котором оценивался риск осложнений при использовании различных иФНОα при РА, ПсА и АС. Было установлено, что ОР серьезных инфекций на фоне применения ЭТЦ составил 0,82 (95% ДИ 0,54–1,24), инфликсимаба (ИНФ) – 1,63 (95% ДИ 1,07–2,5), адалимумаба (АДА) – 1,49 (95% ДИ 0,96–2,3), цертулизумаба пэгола (ЦЗП) – 1,53 (95% ДИ 0,81–2,89), голимумаба (ГЛМ) – 1,03 (95% ДИ 0,54–1,94) [11].

К преимуществам ЭТЦ относится и низкая иммуногенность. Как известно, формирование специфических антител к молекулам ГИБП является одним из основных механизмов, определяющих развитие инфузионных реакций, уменьшение концентрации препарата в плазме крови и выраженности терапевтического действия (феномен вторичной неэффективности), а также снижения общей «выживаемости» лечения [12]. В этом плане большой интерес представляет фундаментальная работа V. Strand и соавт. [13]. Эти авторы провели метаанализ 443 исследований, в которых оценивалась частота появления антител к ГИБП при различных ИВРЗ. Согласно данным 37 публикаций, появление антител к ЭТЦ отмечалось лишь у 0–13% пациентов, что было ниже, чем при использовании ГЛМ (0–19%), ЦЗП (3–37%), АДА (0–54%) и ИНФ (0–83%). При этом антитела к молекуле ЭТЦ, в отличие от других ГИБП, не имеют блокирующего характера, т. е. не вызывают существенного снижения эффективности препарата.

Исследования, проведенные российскими исследователями, также подтверждают эффективность и относительную безопасность ЭТЦ при ИВРЗ [14, 15].

Эрелзи® – биосимиляр ЭТЦ

Востребованность ЭТЦ как эффективного и относительно безопасного средства для патогенетической терапии ИВРЗ стала основанием для создания биосимиляров этой молекулы. Одним из них является Эрелзи® (GP2015) – препарат, разработанный международной фармацевтической компанией «Сандоз» и рекомендованный Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) для лечения РА, ПсА, бляшечного псориаза, АС, аксиального спондилоартрита и ювенильного идиопатического артрита [16, 17].

Биоэквивалентность нового биосимиляра и оригинального (референтного) ЭТЦ (рЭТЦ) была подтверждена в двух РКИ – EGALITY и EQUIRA. В РКИ EGALITY сравнивалось терапевтическое действие GP2015 и рЭТЦ при лечении бляшечного псориаза [18]. В исследование был включен 531 пациент с умеренным или выраженным поражением кожи: исходно PASI в группе GP2015 и рЭТЦ составил 22,5±8,9 и 22,5±9,5 соответственно. Примерно 20% больных в каждой группе страдали ПсА. GP2015 и рЭТЦ назначались в виде монотерапии по 50 мг 2 раза/нед подкожно (п/к). Через 12 нед число пациентов с улучшением PASI >75% не различалось, составив 73,4 и 75,7% соответственно. При этом фармакокинетический анализ показал идентичную концентрацию GP2015 и рЭТЦ в плазме крови.

На втором этапе исследования пациентам, достигшим не менее 50% улучшения PASI, был проведен перекрест терапии: те из них, кто в первые 12 нед получал GP2015, были переведены на рЭТЦ, а те, кто ранее использовал рЭТЦ, начали лечение GP2015. К 52-й неделе наблюдения по числу больных, достигших PASI 50/75/90, независимо от терапии, группы не различались. Не было выявлено существенных различий и в частоте НР: их общее число у лиц, постоянно принимавших GP2015 и рЭТЦ, составило 59,8 и 57,3%, а у лиц, переключенных на GP2015 и рЭТЦ, – 61,0 и 59,4% соответственно. Частота развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) также была схожей: 4,3 и 4,1%; 6,0 и 6,3% соответственно [19].

Важной частью РКИ стала оценка иммуногенности GP2015 – частоты появления антител к данной молекуле. Низкий титр антител к GP2015 был обнаружен лишь у 1 пациента, переключенного на этот препарат во второй части исследования, а низкий уровень антител к рЭТЦ – у 5 (1,9%) больных, получавших оригинальный ЭТЦ в первые 12 нед [18, 19].

В РКИ EQUIRA сравнивалась эффективность GP2015 и рЭТЦ в виде п/к инъекций в дозе 50 мг/нед в комбинации с МТ у 376 больных РА с недостаточным ответом на сБПВП и умеренной/высокой активностью заболевания. Исходно

DAS28 составил 5,43±0,92 и 5,55±0,78 соответственно. Через 4, 12 и 24 нед на фоне терапии GP2015 и рЭТЦ динамика DAS28 была схожей (рис. 1). При этом через 24 нед хороший ответ по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – значение DAS28 ≤3,2 и улучшение >1,2 от исходного уровня – несколько чаще отмечался при использовании биосимиляра, чем оригинального препарата: в 52,4 и 47,7% случаев соответственно. Через 4, 12 и 24 нед по достижению ответа по ACR20/50/70 исследуемые группы не различались. Сходные результаты получены и по динамике HAQ и FACIT: -0,57 и -0,67; 9,45 и 11,82 соответственно. Число НР на фоне применения GP2015 и рЭТЦ было примерно одинаковым: суммарно 43,5 и 49,5%, число СНЯ составило 1 и 5 случаев соответственно. При этом частота локальных постинъекционных осложнений (ЛПИО) было статистически значимо меньшей при использовании биосимиляра [20].

Оценка иммуногенности в исследовании EQUIRA показала, что через 4 нед лечения низкий титр антител к GP2015 выявлен у 1,6% пациентов, тогда как к рЭТЦ – у 22,7%. К 24 нед антитела к препаратам в обеих группах уже не определялись [20].

Во второй части исследования пациенты, достигшие как минимум умеренного ответа по критериям EULAR на фоне терапии рЭТЦ, были переключены на GP2015. Оценка результатов лечения через 24 нед после переключения не выявила различий между больными, продолжавшими использование биосимиляра и переключенными на этот препарат с рЭТЦ. Динамика DAS28 по сравнению с исходным уровнем в среднем составила -2,9 и -2,78. Также между группами не наблюдалось значимых различий в динамике ответа по критериям EULAR и ACR20/50/70 [21].

Таким образом, результаты РКИ EGALITY и EQUIRA стали веским подтверждением эквивалентности нового биосимиляра ЭТЦ и рЭТЦ в отношении терапевтического действия, фармакологических свойств и иммуногенности. Переключение с рЭТЦ на GP2015 и наоборот не приводило к снижению эффективности лечения.

Преимущество нового биосимиляра ЭТЦ в свете проблемы локальных осложнений п/к инъекций

Согласно приведенным данным, по основным параметрам эффективности и безопасности новый биосимиляр не уступал оригинальному ЭТЦ. Более того, GP2015 продемонстрировал важное преимущество, связанное с использованием модифицированной лекарственной формы, позволяющей снизить частоту и выраженность ЛПИО [17].

Надо отметить, что многие врачи недооценивают проблему развития ЛПИО при лечении ГИБП. Однако данные многочисленных исследований показывают, что ЛПИО являются важным фактором, лимитирующим применение этих препаратов в реальной клинической практике. Хотя ЛПИО в подавляющем большинстве случаев не несут серьезной угрозы жизни и здоровью, они возникают часто, вызывают беспокойство пациентов, ухудшают качество жизни и нередко становятся причиной прерывания терапии [22].

Так, по данным метаанализа 8 РКИ (n=2049), в которых оценивалась безопасность иФНОα у пациентов с АС, ОР развития каких-либо НР при использовании этих препаратов составил 1,22 (95% ДИ 1,12–1,33). При этом вероятность развития ЛПИО была гораздо выше (почти в 3 раза): ОР – 2,93 (95% ДИ 2,02–4,23) [23].

Значение ЛПИО наглядно продемонстрировано в работе S.C. Bolge и соавт. [24], в которой оценивались причины прерывания лечения п/к формами иФНОα у 250 больных РА (109 из них получали ЭТЦ, 98 – АДА, 24 – ЦЗП и 19 – ГЛМ). Среди всех причин прекращения терапии ГИБП на 1-м месте была неэффективность (40,8%), на 2-м – проблемы, связанные с инъекциями (18,4%). Пациенты, прекратившие использование иФНОα из-за ЛПИО, отмечали локальную боль во время и после введения препарата в 13,2 и 14,4% случаев соответственно; 12,4% указали на развитие кожных реакций; 11,8% – на неудобство данной лекарственной формы; у 10,4% беспокойство вызывала необходимость многократных инъекций; 6,8% испытывали страх перед болезненными манипуляциями.

Проблеме ЛПИО на фоне терапии ГИБП посвящен обзор A. St Clair-Jones и соавт. [25], которые отметили, что частота данной НР составляет в среднем 10%, при этом каждый 5-й пациент испытывает опасения перед инъекциями. Причины ЛПИО различны и могут быть связаны как со свойствами препарата и техникой инъекций, так и с индивидуальными особенностями пациента (см. таблицу).

Одним из наиболее важных факторов, определяющих риск развития реакции в области инъекции, являются химические свойства буферного раствора, составляющего основу фармакологического препарата. Так, наиболее часто используются буферы на основе натрия цитрата (цитратный) или фосфата (фосфатный), причем первый вызывает значительно меньшее локальное раздражение мягких тканей и минимальные болевые ощущения в области введения [22].

Причины развития постинъекционных осложнений при использовании ГИБП (адаптировано из [25])
Reasons for the development of post-injection complications when using bDMARDs (adapted from [25])

Причины постинъекционных осложнений		
связанные со свойствами препарата	связанные с техникой инъекции	связанные с пациентом
pH раствора	Скорость введения препарата	Женский пол
Химический состав буфера	Правильность выполнения инъекции	Низкая масса тела
Объем вводимого раствора	Низкая температура раствора	Боязнь уколов
Размер (длина, диаметр) иглы	Частота инъекций в одну область	Депрессия
Тип шприца		Катастрофизация
		Негативный настрой
		Ноцебо-эффект
		Фибромиалгия
		Тяжелый РА
		Движение во время инъекции

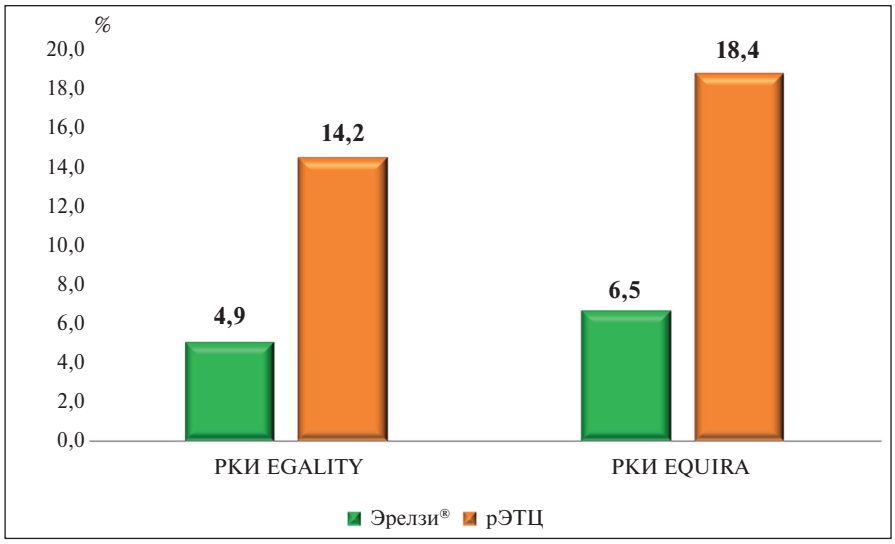


Рис. 2. *Частота ЛПИО при использовании Эрелзи® и рЭТЦ (РКИ EGALITY [18] и EQUIRA [20])*
Fig. 2. *Frequency of local post-injection complications with Erelzy® and rETC (RCTs EGALITY [18] and EQUIRA [20])*

Различие в переносимости п/к инъекций ГИБП на основе цитратного и фосфатного буферов демонстрирует ряд клинических исследований. В РКИ MONARCH проводилось сравнение эффективности иИЛ6 сарилумаба и АДА у 369 больных РА. Основу первого препарата составлял фосфатный, второго – цитратный буфер. Через 24 нед число больных с эритемой, болью в области инъекций и отменой терапии из-за этих НР было статистически значимо выше в группе сарилумаба, чем в группе АДА: 7,6 и 3,3%; 1,1 и 0%; 1,1 и 0% соответственно [26].

Влияние химических свойств буфера на развитие ЛПИО изучалось в специальном РКИ, в котором 111 пациентов с РА и ПсА получали рЭТЦ (шприц-ручка) 50 мг/нед на основе фосфатного или бесфосфатного буфера. Исследование предполагало перекрест терапии: пациентам, исходно получившим 1-ю инъекцию рЭТЦ на основе фосфатного или бесфосфатного буфера, через 8 дней его меняли на препарат с другой основой – бесфосфатной или фосфатной. Анализ боли в области инъекции показал, что ее суммарная выраженность была выше при инъекциях рЭТЦ, содержащего фосфатный буфер, чем бесфосфатный: 23,1 и 19,1 мм по ВАШ соответственно [27].

При создании нового биосимиляра ЭТЦ были учтены особенности различных буферных растворов, поэтому основу этого препарата составляет цитрат натрия, который вызывает меньшее раздражение мягких тканей в области инъекции. Лучшая локальная переносимость биосимиляра по сравнению с рЭТЦ, который содержит фосфатный буфер, была доказана в исследованиях EGALITY и EQUIRA [18, 20]. В этих работах число таких ЛПИО, как боль в месте инъекции и гиперемия, оказалось статистически значимо ниже при использовании GP2015, чем рЭТЦ (рис. 2).

Заключение

Два крупных РКИ – EGALITY и EQUIRA – показали, что новый биосимиляр ЭТЦ (Эрелзи®) не отличается по эффективности, безопасности и иммуногенности от рЭТЦ. Переключение на биосимиляр с рЭТЦ не приводило к потере терапевтического действия последнего. Более того, отличие в химическом составе биосимиляра, основу раствора которого составляет цитратный буфер, обеспечивало значительное снижение ЛПИО. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать широкое использование нового биосимиляра ЭТЦ в ревматологической практике как для первого назначения, так и для переключения с рЭТЦ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
2. Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014 Aug;74(12):1379-410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9.
3. https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2021s-best-selling-pharmaceuticals/
4. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
5. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
6. Kekow J, Moots RJ, Emery P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):222-5. doi: 10.1136/ard.2008.102509.
7. Ruyssen-Witrand A, Perry R, Watkins C, et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open*. 2020 Feb; 6(1):e001117. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001117.
8. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72. doi: 10.1002/art.20335.
9. Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 Jul;23(5):497-506. doi: 10.1007/s00590-012-1035-7. Epub 2012 Jun 29.
10. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.*

2006 Dec;65(12):1572-7. doi: 10.1136/ard.2006.056747. Epub 2006 Sep 12.
11. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
12. Mehta P, Manson JJ. What Is the Clinical Relevance of TNF Inhibitor Immunogenicity in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis? *Front Immunol*. 2020 Apr 7;11:589. doi: 10.3389/fimmu.2020.00589. eCollection 2020.
13. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Aug;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
14. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):189-95. [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Clinical experience with etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(2):189-95. (In Russ.)].
15. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябицева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639-45. [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(6):639-45. (In Russ.)].
16. Мазуров ВИ, Лила АМ, Коротаева ТВ. Эрелзи® – биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резолюция Совета Экспертов). Современная ревматология. 2021;15(4).129-31. [Mazurov VI, Lila AM, Korotaeva TV. Erelzi® – biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4).129-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131
17. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs*. 2017 Dec;31(6):555-8. doi: 10.1007/s40259-017-0246-1.
18. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):928-38. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1.
19. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):420-7. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2.
20. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open*. 2018 Nov 14;4(2):e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757. eCollection 2018.
21. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28;21(1):130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.
22. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019 Nov;36(11):2986-96. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6. Epub 2019 Oct 5.
23. Ma Z, Liu X, Xu X, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7145. doi: 10.1097/MD.0000000000007145.
24. Bolge SC, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Jan 20;9:121-31. doi: 10.2147/PPA.S70834. eCollection 2015.
25. St Clair-Jones A, Prignano F, Goncalves J, et al. Understanding and Minimising Injection-Site Pain Following Subcutaneous Administration of Biologics: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):741-57. doi: 10.1007/s40744-020-00245-0. Epub 2020 Nov 18.
26. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310. Epub 2016 Nov 17.
27. Cohen S, Samad A, Karis E, et al. Decreased Injection Site Pain Associated with Phosphate-Free Etanercept Formulation in Rheumatoid Arthritis or Psoriatic Arthritis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Rheumatol Ther*. 2019 Jun;6(2):245-54. doi: 10.1007/s40744-019-0152-8. Epub 2019 Mar 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.03.2022/28.04.2022/05.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сандоз». 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 article is sponsored by Sandoz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение

Алексеева Л.И.[1,2], Шарапова Е.П.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Остеоартрит – самое распространенное ревматическое заболевание, сопровождающееся постоянной болью и нарушением функции суставов, прогрессирование которого приводит к ухудшению качества жизни и нередко к инвалидизации пациентов. В статье представлены распространенность, предикторы развития и прогрессирования остеоартрита суставов кистей (ОАК). Приведены клиническая классификация ОАК, клиническая картина заболевания в зависимости от локализации процесса, топические особенности вовлечения суставов кистей при разных вариантах ОАК. Описаны клинические и лабораторно-инструментальные методы диагностики заболевания, классификационные и диагностические критерии, большое внимание уделено современным принципам терапии ОАК в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, а также рекомендациями EULAR и ACR.

Ключевые слова: *остеоартрит суставов кистей; фенотипы; эпидемиология; классификация; факторы риска; клинические проявления; диагностика; лечение.*
Контакты: *Людмила Ивановна Алексеева;* ***dr.alekseeva@gmail.com***
Для ссылки: *Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Лила АМ. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2022;16(6):98–105.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-98-105*

Osteoarthritis of hand joints: prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment

Alekseeva L.I.[1,2], Sharapova E.P.[1], Lila A.M.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Osteoarthritis is the most common rheumatic disease, accompanied by constant pain and dysfunction of the joints, the progression of which leads to a deterioration in the quality of life and often to disability of patients. The article presents the prevalence, predictors of development and progression of osteoarthritis of the hand joints (OHJ). Clinical classification of OHJ, clinical picture depending on the localization of the process, topical features of involvement of the hand joints in different types of OHJ are given. Clinical, laboratory and instrumental methods for diagnosing of the disease, classification and diagnostic criteria are described, much attention is paid to modern principles of OHJ therapy in accordance with Russian clinical guidelines, as well as EULAR and ACR recommendations.

Keywords: *osteoarthritis of the hand joints; phenotypes; epidemiology; classification; risk factors; clinical manifestations; diagnostics; treatment.*
Contact: *Lyudmila Ivanovna Alekseeva;* ***dr.alekseeva@gmail.com***
For reference: *Alekseeva LI, Sharapova EP, Lila AM. Osteoarthritis of hand joints: prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):98–105.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-98-105*

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное ревматическое заболевание, прогрессирование которого приводит к ухудшению качества жизни из-за наличия постоянной боли, нарушения функции суставов и в большинстве случаев является причиной инвалидизации пациентов [1, 2].

В нашей стране длительное время применялся диагноз «остеоартроз», который не учитывал воспалительную этиологию данного заболевания. Однако с 2015 г. используется термин «остеоартрит» (osteoarthritis), поскольку было признано, что его патогенез связан с воспалительными изменениями во всех тканях сустава. Считается, что ОА – заболевание суставов, возникающее вследствие клеточного стресса и деградации экстрацеллюлярного матрикса при макро- или микроповреждениях, которые запускают патологический адаптивный восстановительный ответ, включающий провоспалительные пути иммунной системы. Первоначально изменения происходят на молекулярном уровне и постепенно приводят к физиологическим и анатомическим нарушениям (деградации хряща, отеку костного мозга, костному ремоделированию, образованию остеофитов, воспалению структур сустава и т. д.) и развитию заболевания. ОА является органным поражением, при котором в процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, капсула, синовиальная оболочка, связочный аппарат, мышцы.

ОА суставов кистей (ОАК) – одна из наиболее частых локализаций заболевания после ОА коленных суставов. В 2007 г. EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) было выделено пять подтипов ОАК [3] (табл. 1).

Таблица 1. Пять подтипов ОАК в соответствии с рекомендациями EULAR (2007) [3]
Table 1. Five subtypes of OHJ according to the EULAR recommendations (2007) [3]

Подтип ОАК	Проявления
Узелковый	Узелки Гебердена и/или Бушара в сочетании с ОА межфаланговых суставов, определяется клинически и рентгенологически
Неузелковый	ОА межфаланговых суставов, определяется клинически и/или рентгенологически без узелков
Эрозивный	Определяется рентгенологически на основании наличия субхондральных эрозий, кортикальной деструкции и более поздних изменений, которые могут включать костный анкилоз
Генерализованный	ОАК в сочетании с ОА других локализаций
ОА основания I пальца кисти	Поражение I ЗПС

Были установлены некоторые различия эрозивного (ЭОАК) и неэрозивного ОАК. Описаны топические и клинические особенности вовлечения суставов кистей при ЭОАК и неэрозивном ОАК: при ЭОАК дистальные межфаланговые суставы (ДМФС) поражаются чаще, чем проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС), не наблюдается поражения I запястно-пястного сустава (ЗПС). При ЭОАК отмечается боль, рецидивирующая в течение многих лет, число вовлеченных суставов >1, обычно присутствуют парестезии, могут определяться межфаланговые нестабильность и анкилозы, уровень СРБ выше, чем при неэрозивном ОАК [4].

В 2011 г. M. Kloppenburg и W.Y. Kwok [5] описали три субтипа ОАК (табл. 2).

Эпидемиология

Распространенность ОАК, по данным эпидемиологических исследований, варьируется от 2,0 до 20,4%. ОАК чаще выявляется у женщин и имеет возрастную зависимость. Нередко определяется несоответствие между рентгенологическими и клиническими признаками ОАК. Как и при других локализациях заболевания, рентгенологический ОАК встречается гораздо чаще симптоматического (см. табл. 2). Так, во Фремингемском исследовании у пациентов старше 70 лет рентгенологический ОАК наблюдался более чем в 80% случаев, а симптоматический – значительно реже [6].

Факторы риска развития и прогрессирования

ОА – гетерогенное заболевание, на возникновение которого влияют разнообразные факторы: системные (пол, раса, наследственность, гормональный статус, МПК), локальные (травмы, аномалии развития костно-мышечной системы, слабость мышц и связочного аппарата, нарушение оси сустава, дисплазия суставов) и внешние (ожирение, избыточная спортивная нагрузка, профессиональные факторы). К факторам риска ОАК относятся: женский пол, семейный анамнез, менопауза, возраст старше 40 лет, повышенная масса тела, высокая МПК, наличие синдрома гипермобильности, чрезмерная нагрузка на суставы кистей.

Попытки изучения вклада наследственных факторов в развитие ОАК относятся к середине XX в. В 1941 г. R.M. Stecher на основании семейных исследований установил аутосомно-доминантное наследование узелковой формы ОАК. Позже, в 1998 г., G.D. Wring и соавт. [7] описали при этой форме наличие феномена антиципации. Термин «антиципа-

Таблица 2. Распространенность, факторы риска, течение и клиническая выраженность субтипов ОАК [5]
Table 2. Prevalence, risk factors, course and clinical severity of OHJ subtypes [5]

Субтип ОАК	Распространенность	Факторы риска	Течение	Клиническая выраженность
Узелковый	Рентгенологический ОА – до 81% в популяции пожилых лиц, симптоматический ОА – от 2 до 20,4% популяции	Возраст, женский пол, высокая МПК, ожирение, механические, профессиональные факторы и занятия спортом, наследственная отягощенность. Генетические факторы: варианты *RBFOX1*; мутации в *MATN3*, VNTR, полиморфизм аггрекана	Высокая гетерогенность, рассматривается как медленно прогрессирующий процесс: после 10 лет болезни увеличение числа остеофитов и сужение суставной щели выявляются у 90 и 74% больных соответственно	Различная – от легкой до тяжелой (боль, потеря подвижности, силы, функции, эстетические проблемы)
ОА основания I пальца кисти	Рентгенологический ОА – у 7% мужчин и 15% женщин, у 35,8% лиц старше 55 лет; симптоматический ОА – у 1,9–4,1% лиц в пожилой популяции	Гипермобильность, ожирение, механические факторы, наследственная отягощенность. Генетические факторы: мутации в *MATN3*	Редко изучалось, после 10 лет болезни увеличение числа остеофитов и сужение суставной щели отмечаются у 38 и 48% больных соответственно	Боль, потеря силы, нетрудоспособность, скованность, худший исход по сравнению с неэрозивной формой ОА
Эрозивный	В пожилой популяции – у 2,8%; симптоматический ОА – у 6,9–10,2% популяции	Наследственная отягощенность. Генетические факторы: ИЛ1β 5810; мутации α-антитрипсина; HLADRB1-аллели; ожирение	Нет информации	Тяжелая (интенсивная боль, нетрудоспособность), в итоге –нестабильность суставов и анкилозы

Примечание. МПК – минеральная плотность кости.

Таблица 3. Демографические, клинические и структурные особенности пациентов с ЭОАК и ПсА
Table 3. Demographic, clinical and structural features of patients with erosive OHJ and psoriatic arthritis

Особенности	ЭОАК	ПсА
Демографические	Женщины среднего возраста	Женщины и мужчины среднего возраста
Клинические	Поражение ДМФС и ПМФС, узелки Гебердена, Бушара	Поражение ДМФС и ПМФС, кожи, позвоночника, дактилит, мутилирующий артрит, энтезит, дистрофия ногтей
Рентгенологические	Эрозии в центральной части сустава, резко очерченные, в виде «крыльев чайки», «зубьев пилы», сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты преимущественно в ДМФС и ПМФС	Эрозии по краям сустава, симптом «мышиных ушей», деформации по типу «карандаш в чашке», сужение суставной щели, субхондральный склероз, шиповидные или «пушистые» изменения, окруженные эрозиями на краях суставных поверхностей и фалангах, вовлечение в процесс практически всех суставов, псориаз ногтей
Признаки, выявляемые при УЗИ	Утолщение синовии, остеофиты	Синовит, энтезит, дактилит

ция» (упреждение) характеризует наследственную передачу болезни, при которой в каждом последующем поколении заболевание возникает в более раннем возрасте и имеет более тяжелое течение [8]. Предполагают, что в основе этого явления лежит нестабильность генома, в частности, неизвестное ранее явление, связанное с расширением области тринуклеотидных (триплетных) повторов у здоровых и страдающих ОА индивидов. У здоровых лиц число таких повторов было невелико (около 10), а у больных – резко увеличено (до 1000). Такое явление получило название «экспансия тринуклеотидных повторов». Обнаружено, что размер области тринуклеотидных повторов влияет на клиническую картину заболевания, при этом в ряду поколений он обычно растет, что сопровождается утяжелением болезни. Однако экспансию тринуклеотидных повторов, по-видимому, нельзя рассматривать в качестве единственного механизма, лежащего в основе молекулярно-генетической природы антиципации. Установлены и некоторые другие генетические факторы риска ОАК (см. табл. 2).

Клиническая картина

Типичными клиническими признаками ОАК являются костные разрастания с деформацией ДМФС (узелки Гебердена), ПМФС (узелки Бушара), а также подвывихи и аддукция основания I пальцев кистей, а главный симптом ОАК, как и при других локализациях ОА, который собственно и приводит пациента к врачу, – боль в суставах, особенно при движении. Больной обращает внимание на появление непродолжительной утренней скованности (менее 30 мин) и постепенно развивающееся ограничение подвижности в одном или нескольких суставах. Симптомы обычно имеют интермиттирующее течение и возникают в ДМФС, ПМФС, I пястно-фалагновом суставе (ПФС).

При поражении большого числа суставов кистей повышается риск развития ОА крупных суставов – коленных и тазобедренных (генерализованный ОА), что необходимо учитывать при диагностике ОА у пациентов с множественными факторами риска, которые требуют различных подходов к лечению. ЭОАК развивается в ПМФС и ДМФС, характеризуется острым началом, выраженной болью, воспалением (скованность, припухлость суставов, гиперемия кожных покровов, парестезии) и нарушением функции, которое может быть таким же тяжелым, как и при ревматоидном артрите (РА). Рентгенологически выявляются субхондральные эрозии, подвывихи, костные анкилозы. В анализах крови может отмечаться повышение СОЭ, уровня СРБ. По сравнению с неэрозивным подтипом ЭОАК имеет более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Однако до сих пор отсутствуют четкие критерии классификации и диагностики ЭОАК, что затрудняет выбор его эффективного лечения [9].

Диагностика

Дифференциальная диагностика ОАК обычно проводится с РА, для которого характерно преимущественное вовлечение в процесс ПФС, ПМФС и лучезапястных суставов, но, в отличие от РА, лучезапястные суставы при ОАК практически никогда не поражаются; с псориатическим артритом (ПсА), при котором в процесс могут вовлекаться ДМФС или отмечается осевое поражение суставов пальца – дактилит (табл. 3) [10]; с подагрой (может сочетаться с ОА); гемохроматозом.

Диагностика ОАК может основываться только на оценке клинических проявлений поражения II–III ДМФС, II–III ПМФС и основания I пальца кисти [4], т. е. оцениваются 5 суставов каждой кисти по классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) (табл. 4). Если проводится рентгенологическое исследование, в частности для выявления эрозий, то стадия ОАК определяется тоже по классификации Kellgren–Lawrence при рентгенографии обеих кистей в прямой проекции [3, 11, 12].

Таблица 4. Классификационные критерии ОА мелких суставов кистей (ACR) [13]
Table 4. Classification criteria for small hand joints OA (ACR) [13]

Клинические критерии	
1. Боль или скованность	1, 2, 3 и 4а *или* 1, 2, 3 и 4б Чувствительность – 92% Специфичность – 98%
2. Костные разрастания в ≥2 суставах из 10 оцениваемых*	
3. <3 припухших ПФС	
4а. Костные разрастания в ≥2 ДМФС	
4б. Деформация ≥1 сустава из 10 оцениваемых*	

*II и III ДМФС; II и III ПМФС; I ЗПС обеих кистей.

Таблица 5. Рекомендации EULAR (2018) [15]
Table 5. EULAR recommendations (2018) [15]

Принципы	Уровень доказательности	Уровень убедительности	Уровень согласия
A. Основная цель лечения ОАК – контроль симптомов (боли и скованности), а также оптимизация функции руки для достижения максимальной функциональной активности и улучшения качества жизни пациента	–	–	9,7 (0,7)
B. Всем пациентам должна быть предоставлена информация о характере и течении заболевания, а также о принципах самоконтроля и вариантах лечения ОАК	–	–	9,8 (0,8)
C. Ведение больных ОАК должно быть индивидуализированным с учетом локализации и тяжести поражения, наличия сопутствующих заболеваний	–	–	9,9 (0,2)
D. Лечение ОАК следует основывать на совместном решении пациента и медицинского работника	–	–	9,6 (1,1)
E. Оптимальное лечение ОАК основано на мультидисциплинарном подходе. В дополнение к немедикаментозным нужно рассмотреть использование фармакологических и хирургических методов	–	–	9,3 (1,2)
Рекомендации			
1. Каждого пациента необходимо ознакомить с принципами эргономики, обучить выбору правильного ритма функциональной активности и использованию вспомогательных устройств	1b	A	9,3 (1,1)
2. Упражнения для улучшения функции и мышечной силы и уменьшения боли следует рекомендовать каждому пациенту	1a	A	9,1 (1,6)
3. Для облегчения симптомов пациенты с ОА основания I пальца должны длительно использовать ортезы	1b	A	9,3 (1,0)
4. Местное лечение предпочтительнее системного по соображениям безопасности, при этом первым средством выбора являются местные НПВП	1b	A	8,6 (1,8)
5. Пероральные анальгетики, особенно НПВП, следует использовать в течение ограниченного времени для облегчения симптомов	1a	A	9,4 (0,9)
6. ХС может применяться у пациентов с ОАК для облегчения боли и улучшения функции	1b	A	7,3 (2,7)
7. В/с инъекции ГК, как правило, не назначают при ОАК, но их можно рекомендовать при боли в межфаланговых суставах	1a–1b	A	7,9 (2,4)
8. Пациентам с ОАК не следует проводить лечение традиционными базисными противовоспалительными препаратами или ГИБП	1a	A	8,8 (1,8)
9. Хирургическое вмешательство показано при структурных аномалиях, когда другие методы лечения недостаточно эффективны для облегчения боли. Трапезиэктомию следует рекомендовать пациентам с ОА основания I пальца кисти, а артродез или эндопротезирование – пациентам с ОА межфаланговых суставов	5	D	9,4 (1,4)
10. Длительное наблюдение за пациентами с ОАК должно быть адаптировано к их индивидуальным потребностям	5	D	9,5 (1,7)

Примечание. ХС – хондроитина сульфат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Лабораторное исследование крови при ОАК используется для дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями суставов, контроля за проводимым лечением.

Лечение

ОАК начали изучать относительно недавно, и если для ОА крупных суставов клинические рекомендации появились в 1995 г., то для ОАК рекомендации EULAR были опубликованы только в 2007 г. [14]. В них перечислены фармакологические методы, обладающие достаточным доказательным уровнем: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоидные анальгетики, локальная терапия, включая внутрисуставное (в/с) введение глюкокортикоидов (ГК).

Углубленное изучение ОА, признание роли воспаления в инициации и прогрессировании заболевания привели к лучшему пониманию его патогенеза и, как следствие, к изменениям в подходах к лечению и диагностике, поэтому рекомендации по лечению ОА постоянно обновляются. В 2018 г. EULAR [15] и в 2019 г. ACR [16] опубликовали рекомендации по ведению больных ОАК.

Стратегия лечения ОА, в том числе ОАК, заключается в уменьшении боли, функциональной недостаточности суставов, предотвращении/замедлении прогрессирования заболевания

и в итоге – в улучшении качества жизни больных. При выборе метода лечения у конкретного больного нужно учитывать распространенность и тяжесть суставного поражения, общий статус и наличие сопутствующих заболеваний. Терапия ОАК – одна из наиболее важных и обсуждаемых сегодня проблем. Согласно современным принципам, лечение пациентов с ОАК должно включать комбинацию фармакологических и нефармакологических методов. Обновленные рекомендации EULAR 2018 г. содержат пять главных принципов ведения больных и десять основных рекомендаций [15] (табл. 5).

В 2019 г. ACR опубликовала рекомендации по лечению ОАК, основанные на фактических данных [17]. Настоятельная рекомендация «за» означала, что пациенты должны получать вмешательство по поводу ОАК, настоятельная рекомендация «против» – что они не нуждаются в таком вмешательстве, условная рекомендация – что решение о вмешательстве должно приниматься совместно пациентом и врачом. Все методы были разделены на две категории: «физические, психосоциальные и телесно-психические» (авторы избегали термина «немедикаментозные») и «фармакологические». В первой категории были даны настоятельные рекомендации по использованию программ самоэффективности и самоконтроля, лечебной физкультуры (упражнения для кистей) и ношению ортеза при поражении ЗПС. Условно рекомендовались: когнитивно-поведенческая терапия; использование кинезиотейпирования для ЗПС и ортезов на другие суставы кистей; иглоукалывание и термическое воздействие (локальное применение тепла или холода), парафин в качестве дополнительного метода тепловой терапии.

Во второй категории – «фармакологические методы» – настоятельные рекомендации были даны для пероральных НПВП и условные рекомендации – для местного применения НПВП, в/с инъекций ГК, ХС, парацетамола, дулоксетина и трамадола, причем последние три препарата были взяты из рекомендаций для коленного сустава из-за отсутствия специальной литературы по ОАК. Строго не рекомендовались гидроксихлорохин, метотрексат (МТ), ингибиторы фактора некроза опухоли и интерлейкина 1. Относительно глюкозамина существуют разночтения с европейскими рекомендациями, в которых глюкозамина сульфат (ГС) рекомендован в качестве первой линии лекарственной терапии. Возможно, отчасти эти разночтения связаны с использованием ГС в США в качестве бада, тогда как на европейском континенте представлен «фармакологически правильный» микрокристаллический ГС. Исследования этого препарата продолжаются. Условно не рекомендовались в/с инъекции гиалуроновой кислоты и местное применение капсаицина.

После публикации клинических рекомендаций ACR для ОАК была созвана рабочая группа экспертов ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), включавшая и пациентов, которая должна была оценить, подходят ли эти рекомендации для лечения ОАК в Европе и соответствуют ли они подходу ESCEO, ориентированному на пациента [18].

Было отмечено, что опубликованный в 2019 г. ESCEO алгоритм лечения ОА коленного сустава [19], который был одобрен за пределами Европы (Китай, Юго-Восточная Азия) и не является специфичным для ОАК, может быть использован (его ключевые положения и последовательность терапии) в качестве руководства по ведению больных ОАК. После изучения предпочтений пациентов и данных экономического анализа в области здравоохранения эксперты ESCEO заключили, что поддерживают ACR в использовании фармакологического лечения ОАК. Инъекции ГК представляют собой перспективный подход в острой фазе заболевания, а гиалуроновая кислота может применяться для терапии хронических симптомов, но требуются дальнейшие подтверждения эффективности и безопасности этих методов. Это также относится к некоторым лекарствам, включая ГС, которые в настоящее время исследуются.

Согласно российским Федеральным клиническим рекомендациям 2016 г., при установлении диагноза первичного ОА любой локализации показано применение симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые отнесены к группе базисных. SYSADOA обладают не только обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. Однако они характеризуются медленным развитием эффекта (примерно через 8–12 нед), о чем врач обязательно должен информировать пациента, чтобы тот смог «дождаться» наступления действия препарата. Но эти препараты, в отличие от быстродействующих средств, обладают эффектом последействия в течение 3–4 мес после прекращения приема, т. е. их можно принимать прерывистыми курсами, что повышает комплаентность и дает некоторую экономическую выгоду. Другим важным преимуществом данных препаратов является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что крайне важно для больных с коморбидностью и пожилых лиц.

Российские клинические рекомендации, рекомендации EULAR и ACR предписывают длительный прием ХС при ОАК. Это мнение основано на серьезной доказательной базе, имеющейся для ХС. Так, установлено, что применение ХС в течение 3 лет при ОАК оказывало протективное действие в отношении появления новых эрозий [20].

В другом плацебо-контролируемом исследовании у 162 пациентов с симптоматическим ОАК, подтвержденным при рентгенографии, было показано, что хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат после 6 мес приема в равной степени уменьшали выраженность боли, улучшали силу сжатия и функцию кисти по сравнению с плацебо [21].

В качестве базисной терапии ОА, которую следует назначать сразу после установления диагноза, ESCEO рекомендует применять кристаллический ГС. Доказан не только симптоматический, но и структурно-модифицирующий эффект ГС при ОА различных локализаций [22].

Данные большого систематического обзора, посвященного ГС, в котором результаты исследований оценивались по системе GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – оценка уровней доказательности), еще раз подтвердили, что применение его в качестве рецептурного препарата (кристаллический ГС в суточной дозе 1500 мг) положительно влияет на боль, при этом по анальгетическому эффекту препарат значимо превосходил плацебо. Существенное снижение индексов Лекена и WOMAC свидетельствовало об улучшении функции суставов на фоне приема ГС, а замедление уменьшения ширины суставной щели коленных суставов – с высокой достоверностью о позитивном действии ГС на прогрессирование ОА, что позволяет поставить его в один ряд с болезнь-модифицирующими

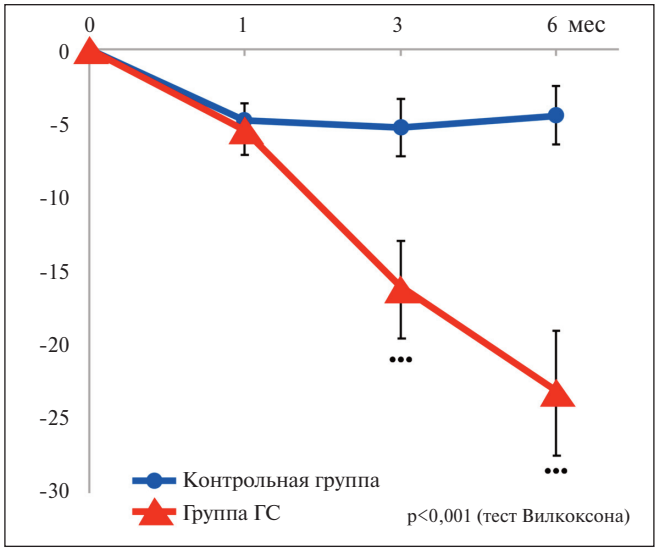
средствами. Более того, в обзоре подтверждена высокая безопасность ГС по сравнению с плацебо (отношение шансов, ОШ 1,236; 95% доверительный интервал, ДИ 0,623–2,454; p=0,54), что дает возможность использовать этот препарат у пациентов с мультиморбидностью, часто сопровождающей ОА, и у пожилых больных [23]

И хотя ГС рекомендован для терапии ОА коленных суставов, проведено исследование, посвященное ретроспективной оценке его симптоматического эффекта у пациентов с ОАК [24]. В 6-месячное ретроспективное исследование было включено 108 пациентов с ОАК и ОА коленного сустава. В группу ГС вошли 55 больных, которые в течение 6 мес получали кристаллический ГС (1500 мг 1 раз в день) в дополнение к традиционной трапии ОАК (упражнения в сочетании с приемом ацетаминофена и/или НПВП). В контрольной группе, которую составили 53 пациента, назначалось только традиционное лечение. После 3 и 6 мес лечения ГС отмечалось значимое уменьшение (p<0,001) боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и фукциональному индексу FIHOA (Functional Index for Hand OsteoArthritis) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, терапия ГС была связана со значительным улучшением оценки по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и снижением суточной потребности в ацетаминофене и НПВП. Различий по числу нежелательных явлений между группами не наблюдалось (см. рисунок).

Приведенные данные еще раз подчеркивают высокую клиническую эффективность ГС в отношении симптомов и прогрессирования ОА и позволяют рекомендовать его применение при различных локализациях ОА.

В настоящее время при отдельных фенотипах ОАК, в частности при ЭОАК, делаются попытки применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП. Испытания отдельных ГИБП, таких как лутикизумаб [25], этанерцепт [26], отилимаб [27], адалимумаб [28, 29], тоцилизумаб [30], не показали существенной пользы подобной терапии. Польза гидроксихлорохина [31–33], колхицина [34] или МТ [35] пока не доказана. Однако результаты этих исследований неоднозначны и требуются дальнейшие исследования для разработки эффективной и безопасной терапии ОАК.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» проведено 6-месячное изучение эффективности и безопасности МТ при ОА коленных суставов и ЭОАК. В исследование включено 40 больных с условно воспалительным фенотипом ОА: интенсивная боль в суставах >40 мм по ВАШ, частый и стойкий синовит коленных суставов и ПМФС и/или ДМФС кистей, наличие на рентгенограммах кистей центральных эрозий как минимум в двух межфаланговых суставах, одна из которых должна быть в ДМФС, необходимость в постоянном приеме НПВП. У 11 (27,5%) пациентов определялся ЭОАК в сочетании с ОА коленных суставов I–III стадии по Kellgren–Lawrence, у 19



Боль по ВАШ: изменения после 1, 3 и 6 мес лечения по сравнению с исходным уровнем (M±σ), мм
Pain according to VAS: changes after 1, 3 and 6 months of treatment compared with baseline (M±σ), mm

(47,5%) – только ОА коленных суставов I–III стадии по Kellgren–Lawrence и еще у 10 (25%) – только ЭОАК. МТ вводился по 10 мг подкожно 1 раз в неделю в первые 2 нед и далее по 15 мг/нед на протяжении всего периода наблюдения. Было показано выраженное влияние МТ на боль, скованность и функцию суставов кистей и коленных суставов у больных с воспалительным фенотипом ОА уже через 1 мес после начала терапии. У 85,5% больных с ОА коленных суставов и 72,5% с ЭОАК наблюдался ответ на терапию МТ по критериям OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International). Лечение МТ позволило отменить НПВП у 70% пациентов. В целом переносимость МТ была хорошей: зарегистрировано 4 (10%) эпизода тошноты, 3 (8%) эпизода умеренного повышения уровня печеночных трансаминаз и 1 (3%) эпизод небольшой нейтропении до $1,82 \cdot 10^9$/л (норма 2,04–5,80), что не потребовало отмены препарата. Учитывая полученные результаты и небольшое число работ, касающихся применения МТ при ОА, особенно при ЭОАК, необходимо продолжать изучение этого препарата при ОА, желательно в плацебо-контролируемых исследованиях.

Заключение

Таким образом, ОАК представляет собой отдельный подтип заболевания, требующий создания новых клинических рекомендаций, ориентированных на пациента и учитывающих различные фенотипы ОАК и необходимость мультимодального лечения, включающего немедикаментозные и фармакологические подходы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лила АМ, Лила ВА. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. 2017;(4):387-92.
[Lila AM, Lila VA. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i sanitariya*. 2017;(4):387-92. (In Russ.)].
2. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12. doi: 10.1093/rheumatology/39.suppl_2.3.
3. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772. Epub 2008 Feb 4.

4. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21.
[Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
5. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Nov 22;8(1):22-31. doi: 10.1038/nrrheum.2011.170.
6. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002 Dec 1;156(11):1021-7. doi: 10.1093/aje/kwf141.
7. Wright GD, Regan M, Deighton CM, et al. Evidence for genetic anticipation in nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998 Sep;57(9): 524-6. doi: 10.1136/ard.57.9.524.
8. Штерн К. Основы генетики человека. Москва: Медицина; 1965. С.196.
[Shtern K. *Osnovy genetiki cheloveka* [Fundamentals of human genetics]. Moscow: Meditsina; 1965. P.196].
9. Gazeley DJ, Yeturi S, Patel PJ, Rosenthal AK. Erosive osteoarthritis: A systematic analysis of definitions used in the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Feb;46(4):395-403. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.013. Epub 2016 Aug 24.
10. Poletto E, Tinazzi I, Marchetta A, et al. Hand Erosive Osteoarthritis and Distal Interphalangeal Involvement in Psoriatic Arthritis: The Place of Conservative Therapy. *J Clin Med.* 2021 Jun 15;10(12):2630. doi: 10.3390/jcm10122630.
11. Смирнов АВ. Атлас рентгенологической диагностики первичного остеоартроза. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010.
[Smirnov AV. *Atlas rentgenologicheskoi diagnostiki pervichnogo osteoartroza* [Atlas of radiological diagnostics of primary osteoarthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2010].
12. Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):91-9.
[Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Comparison of X-ray and magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteoarthritis of the joints of the hands. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):91-9 (In Russ.)].
13. Altman R, Alarcn G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990 Nov;33(11):1601-10. doi: 10.1002/art.1780331101.
14. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. Review. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):377-88. doi: 10.1136/ard.2006.062091.
15. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
16. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
18. Fuggle N, Bere N, Bruyere O, et al. Management of hand osteoarthritis: from an US evidence based medicine guideline to a European patient centric approach. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Sep;34(9):1985-95. doi: 10.1007/s40520-022-02176-y. Epub 2022 Jul 21.
19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3): 337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
20. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:37-8. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80010-1.
21. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574
22. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. Russkii meditsinskii zhurnal. *Meditsinskoe obozrenie.* 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
23. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/1759720X20975927. eCollection 2020.
24. Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, et al. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jun;32(6):1161-72. doi: 10.1007/s40520-019-01305-4. Epub 2019 Aug 19.
25. Kloppenburg M, Peterfy C, Haugen IK, et al. Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an antiinterleukin-1 and anti-interleukin-1 dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Mar;78(3):413-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213336. Epub 2018 Dec 14.
26. Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 Dec;77(12):1757-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213202. Epub 2018 Oct 3.
27. Schett G, Bainbridge C, Berkowitz M, et al. Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody otilimab in patients with hand osteoarthritis: a phase 2a randomised trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2: e623–e632.
28. Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al. A randomised doubleblind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand osteoarthritis – the HUMOR trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Jul;26(7):880-7. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.899. Epub 2018 Mar 2.
29. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1697-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205348. Epub 2014 May 9.
30. Richette P, Latourte A, Sellam J, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar;80(3):349-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218547. Epub 2020 Oct 14.
31. Kedor C, Detert J, Rau R, et al. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and erosive osteoarthritis of the hands: results of the OA-TREAT study-a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *RMD Open.* 2021 Jul;7(2):e001660. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001660.

32. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):385-95. doi: 10.7326/M17-1430. Epub 2018 Feb 20.
33. Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in hand osteoarthritis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep;70(9):1320-5. doi: 10.1002/acr.23471. Epub 2018 Aug 12.
34. Davis CR, Ruediger CD, Dyer KA, et al. Colchicine is noteffective for reducing osteoarthritic hand pain compared to placebo: a randomised, placebo-controlled trial (COLAH). *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb;29(2):208-14. doi: 10.1016/j.joca.2020.11.002. Epub 2020 Nov 21.
35. Ferrero S, Wittoek R, Allado E, et al. Methotrexate treatment in hand osteoarthritis refractory to usual treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Aug;51(4):831-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.016. Epub 2021 May 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.10.2022/22.11.2022/27.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме № N1021051403074-2.

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 №N1021051403074-2

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.

Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Шарапова Е.П. https://orcid.org/0000-0003-2048-5183
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022

Лила А.М.[1,2], Мазуров В.И.[3], Мартынов А.И.[4], Загородний Н.В.[5], Алексеева Л.И.[1,2], Чичасова Н.В.[1,2], Каратеев А.Е.[1], Наумов А.В.[6], Зонова Е.В.[7], Рачин А.П.[8], Таскина Е.А.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [4]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; [5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва; [6]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; [7]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; [8]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [3]Россия, 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [4]Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20; [5]Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; [6]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [7]Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; [8]Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения планеты. Каждый 2-й пациент старше 50 лет страдает ОА коленных или тазобедренных суставов, и это напрямую связано с увеличением нагрузки на здравоохранение. Накопленные данные о коморбидном профиле больных ОА диктуют необходимость выделения фенотипов заболевания для оказания персонифицированной помощи. Дифференциального подхода требуют и отдельные клинические проявления ОА: лечение болевого синдрома должно проводиться с учетом психоэмоционального профиля пациента и возможности вовлечения в процесс ноцицептивных путей. Вместе с тем из-за неоднозначности существующих клинических рекомендаций большинство экспертов отмечают ряд сложностей при назначении лечения больным ОА.

В резолюции представлено согласованное мнение экспертов об алгоритмах ведения больных ОА, начиная с первичного звена, с поэтапным подключением смежных специалистов. Рассмотрены некоторые вопросы персонифицированного подхода в зависимости от наличия коморбидной патологии и степени выраженности отдельных симптомов заболевания. Отмечена перспективность комбинированного использования фармакологических и немедикаментозных методов лечения; сделан акцент на важности проведения реабилитационных мероприятий па первом этапе оказания помощи больным ОА, задолго до развития структурных изменений.

Предложенные алгоритмы ведения больных можно рассматривать как основу для будущих рекомендаций ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: *остеоартрит; алгоритмы лечения; боль; комплексный подход; рекомендации экспертов.*

Контакты: *Александр Михайлович Лила;* ***amlila@mail.ru***

Для ссылки: *Лила АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106–116.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-106-116*

Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022

Lila A.M.[1,2], Mazurov V.I.[3], Martynov A.I.[4], Zagorodny N.V.[5], Alekseeva L.I.[1,2], Chichasova N.V.[1,2], Karateev A.E.[1], Naumov A.V.[6], Zonova E.V.[7], Rachin A.P.[8], Taskina E.A.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; [4]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; [5]N.N. Priorov National Research Medical Center for Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow; [6]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

[7]Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk;
[8]National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
[3]41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 195015, Russia; [4]20, Delegatskaya Street, Moscow 127473, Russia;
[5]10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia; [6]1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia;
[7]52, Krasniy Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; [8]32, Noviy Arbat Street, Moscow 121099, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease due to the increasing life expectancy of the world's population. Every 2nd patient over the age of 50 suffers from knee or hip OA, and this is directly related to the increased burden on healthcare. Accumulated data on the comorbid profile of patients with OA dictate the need to identify disease phenotypes in order to provide personalized care. Individual clinical manifestations of OA also require a differential approach: the pain treatment requires consideration of the patient's psycho-emotional profile and the possibility of involving nociceptive pathways in the process. However, due to the ambiguity of existing clinical guidelines, most experts note a number of difficulties in prescribing treatment for patients with OA.

The resolution presents an agreed opinion of experts on the algorithms for managing patients with OA, starting from the primary level, with the gradual involvement of related specialists. Some issues of a personalized approach are considered depending on the presence of comorbid pathology and the severity of individual symptoms of the disease. The prospects of the combined use of pharmacological and non-drug methods of treatment are noted; emphasis was placed on the importance of rehabilitation measures at the first level of medical care, provided to patients with OA, long before the development of structural changes.

The proposed algorithms for managing patients can be considered as the basis for future recommendations for managing patients with this pathology.

Keywords: *osteoarthritis; treatment algorithms; pain; complex approach; expert recommendations.*
Contact: *Alexander Mikhailovich Lila;* ***amlila@mail.ru***
For reference: *Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):106–116.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-6-106-116*

21 мая 2022 г. состоялось очередное заседание Экспертного совета (ЭС) по остеоартриту (ОА), в котором приняли участие представители Российского научного общества терапевтов (РНМОТ), Ассоциации ревматологов России (АРР), Ассоциации травматологов-ортопедов Москвы, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии. Основными темами ЭС стали маршрутизация пациента с ОА в современных условиях, вопросы ведения таких пациентов разными специалистами, терапия с точки зрения клинических рекомендаций и реальной клинической практики.

В приветственном слове директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), *член-корр. РАН, профессор А.М. Лила* назвал значимыми направлениями научной и образовательной деятельности института, отмеченными благодарностью Минобрнауки России, создание регистра пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), разработку их эффективной маршрутизации и подготовку клинических рекомендаций по лечению РЗ в содружестве с экспертами других специальностей, а также формирование кадрового потенциала, что будет служить основой для организации единого ревматологического пространства. Чрезвычайно важной частью работы НИИР им. В.А. Насоновой является не только создание клинических рекомендаций по диагностике и терапии РЗ, но и, главное, их масштабирование – внедрение во всех регионах Российской Федерации.

Основные направления деятельности НИИР им. В.А. Насоновой и АРР представлены на рис. 1. По мнению *член-корр. РАН А.М. Лила*, работа, проводимая НИИР им. В.А. Насоновой и АРР, ведет к сближению точек зрения ревматологов, терапевтов и других специалистов, занимающихся проблемами ОА.

Актуальность вопроса

В последние годы отмечается рост скелетно-мышечной патологии у населения планеты, в частности остеоартрита (ОА), что является значимой проблемой здравоохранения ввиду неуклонно растущих финансовых затрат. Так, в исследовании «Глобального бремени болезней» 2017 г. заболевания опорно-двигательного аппарата (не включая боль в спине) заняли 19-е место у мужчин и 20-е место у женщин среди других нозологий. Стоит отметить, что доля ОА коленного сустава (КС) составила 20%. Как причина инвалидизации патология опорно-двигательного аппарата находится на 10-м и 11-м месте у мужчин и женщин соответственно [1]. Пожизненный риск ОА КС оценивается в 45%, и ожидается, что распространенность данной патологии будет увеличиваться по мере старения населения и нарастания эпидемии ожирения во многих странах [2]. ОА является распространенным хроническим заболеванием суставов, ассоциированным с болью, функциональными ограничениями и ухудшением качества жизни [3]. Чаще всего страдают КС, тазобедренные (ТБС), межфаланговые, плюсневые и фасеточные суставы. Наиболее тяжелой проблемой является ОА КС и ТБС, поскольку боль и скованность в этих крупных суставах, на которые приходится основная нагрузка, часто приводят к значительной физической дисфункции – слабости мышц колена и ограничению сгибания [4, 5]. Начиная с 2008 г., в 10 исследованиях и 3 метаанализах сообщалось о связи ОА КС с повышенным риском смертности [6–9]. Так, по данным международного метаанализа 2021 г., наличие рентгенологических признаков и боль, ассоциированная с ОА, были в значительной степени связаны с уменьшением времени до наступления летального исхода: 1,42 (1,13–1,79) и 1,94 (1,58–2,39) [10].

По данным Минздрава России, в 2017 г. ОА выявлен более чем у 4,3 млн человек при устойчивой тенденции к

Рис. 1. *Формирование единого ревматологического пространства в Российской Федерации*
Fig. 1. *Organization of a common rheumatological space in the Russian Federation*

ежегодному росту новых случаев заболевания, что в соответствие с данными Росстата за 2021 г. составляет около 3% населения [11]. В то же время, как показало проведенное в НИИР им. В.А. Насоновой эпидемиологическое исследование, в структуре РЗ в Российской Федерации 1-е место принадлежит ОА КС и/или ТБС, распространенность которого в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 13% [12]. Подобное несоответствие данных можно объяснить тем, что Минздравом России учитываются только зарегистрированные случаи болезни, что ведет к серьезной недооценке проблемы ОА в российской популяции и, как следствие, к ее недостаточному финансированию. В эпидемиологическом одномоментном поперечном исследовании ЭВКАЛИПТ, включавшем 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет, распространенность ОА в возрастной группе 65–74 составила 49%, в группе 75–84 – 61,1%, в группе старше 85 – 64,4% [13]. ОА является ведущей причиной инвалидности у пожилых пациентов, а тенденция к росту продолжительности жизни населения и увеличению числа лиц с ожирением, вероятно, только усугубляет эту ситуацию.

Ежегодно около 1–1,5% мирового ВВП тратится на лечение ОА. Разработка методов лечения этой патологии не достигла прогресса, сравнимого с успехами в терапии многих других заболеваний опорно-двигательного аппарата и хронических неинфекционных заболеваний. Кроме того, социальные детерминанты, такие как растущая плотность населения в городах и связанное с этим ухудшение доступности медицинского обслуживания, влияют на несоизмеримое бремя ОА, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [14].

Академик В.И. Мазуров отметил, что ОА – проблема, которая касается врачей многих специальностей. Это первое по распространенности РЗ, весьма значимое и привлекающее

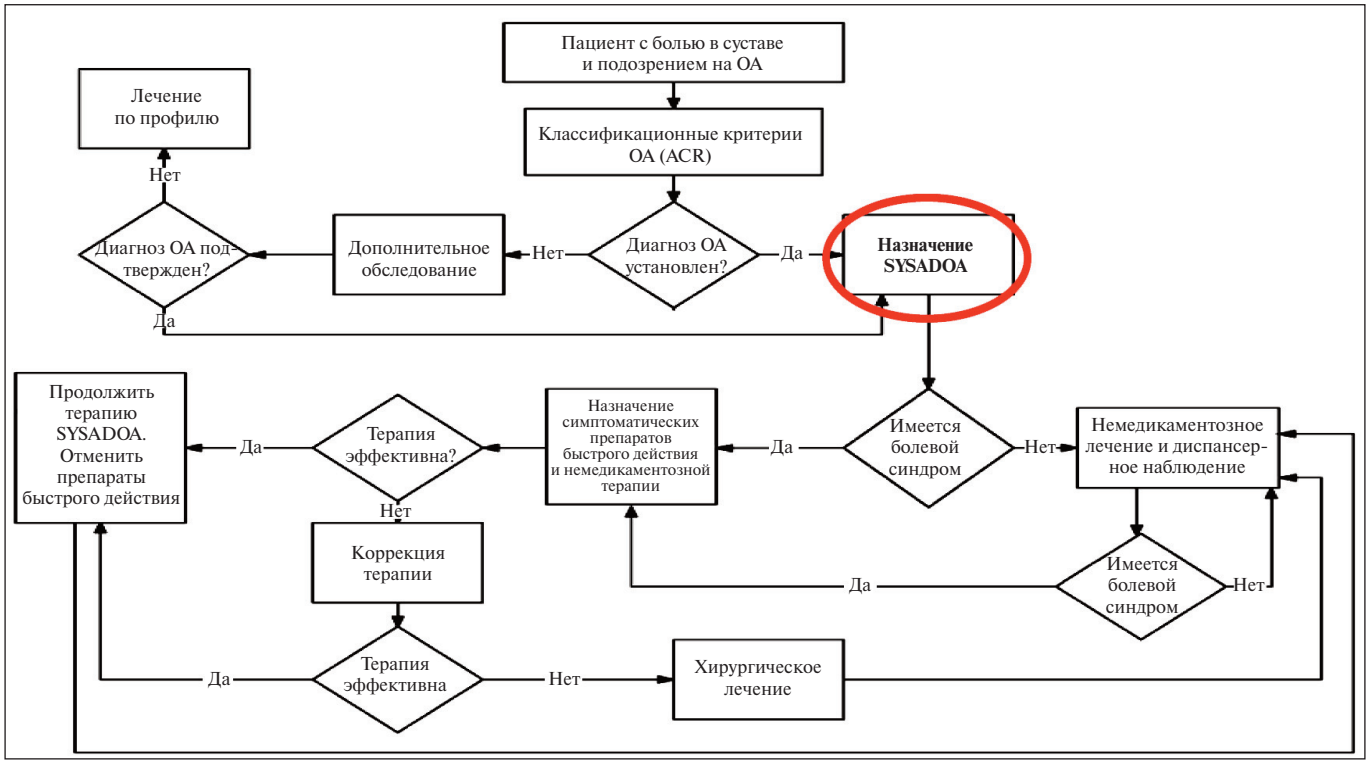


Рис. 2. *Алгоритм ведения больного ОА, разработанный АРР (2016)*
Fig. 2. *Algorithm for managing a patient with OA, developed by the Russian Rheumatological Association (2016)*

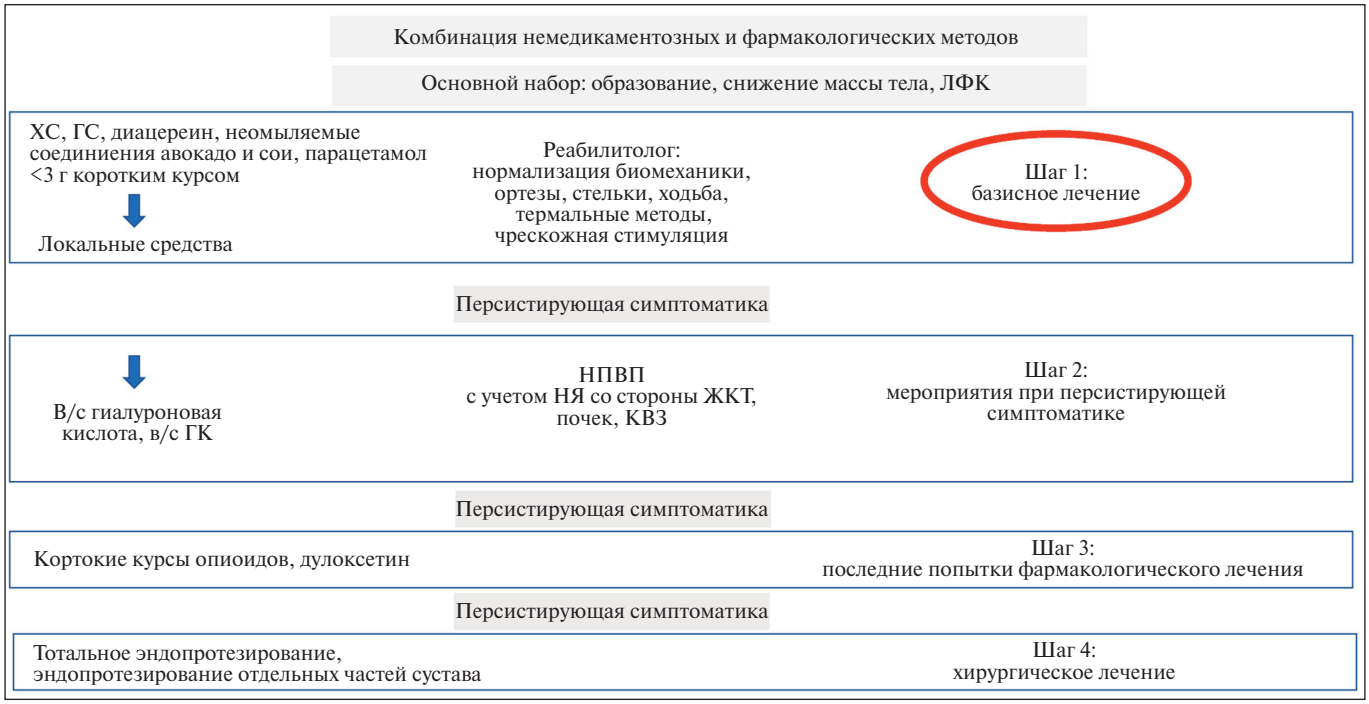


Рис. 3. *Алгоритм лечения ОА, предложенный ESCEO (2019). ЛФК – лечебная физкультура; ХС – хондроитина сульфат; ГС – глюкозамина сульфат; ГК – глюкокортикоиды; в/с – внутрисуставно; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; НЯ – нежелательные явления; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания*

Fig. 3. *OA treatment algorithm proposed by ESCEO (2019). ЛФК – physiotherapy exercises; ХС – chondroitin sulfate; ГС – glucosamine sulfate; ГК – glucocorticoids; в/с – intra-articular; НПВП – non-steroidal anti-inflammatory drugs; НЯ – adverse events; ЖКТ – gastrointestinal tract; КВЗ – cardiovascular disease*

внимание медицинского сообщества во всем мире. Взгляды специалистов разных стран на ОА и его терапию расходятся, особенно заметны расхождения с позицией Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), в то же время европейские рекомендации намного ближе к российским, но главным руководством к действию для врачей в нашей стране должны оставаться рекомендации АРР.

В особом внимании сегодня нуждаются врачи амбулаторного звена, которые первыми видят пациента с болью в суставах, поскольку они должны быстро распознать заболевание и начать лечение. Именно им нужны понятные алгоритмы для своевременной диагностики и терапии этой категории пациентов. Консенсус, выработанный экспертами разных специальностей, позволит врачам использовать единый подход к ведению и лечению пациентов с ОА, будет ориентиром для ревматологов, травматологов, гериатров, реабилитологов и врачей первичного амбулаторного звена и терапевтов. Кроме того, за прошедшие 2 года медицина столкнулась с новым заболеванием – коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, после которой возросло выявление скелетно-мышечной патологии, особенно артралгий, частота которых составляет 9–15%. Это тоже нужно учитывать при диагностике и выборе терапии РЗ, в частности ОА.

Академик А.И. Мартынов обратил внимание экспертов на то, что в настоящее время врачу первичного звена на прием пациента отводится всего 15 минут, поэтому четкие и понятные терапевту алгоритмы диагностики и лечения ОА, сформированные совместно с ревматологами, травматологами-ортопедами и гериатрами, позволят сделать комплексную терапию пациентов с ОА более эффективной. Ведущую роль в формировании клинических рекомендаций по лечению ОА должны играть ревматологи в содружестве с другими специалистами. В рекомендациях целесообразно отдавать предпочтение лекарственным препаратам, эффективность и безопасность которых доказаны в международных исследованиях и исследованиях, проведенных в ведущих российских НИИ и лечебных учреждениях. Необходима обязательная оценка коморбидности на самых первых этапах ведения пациента для назначения эффективной и безопасной стартовой комплексной (базисной) терапии. Регулярное обновление рекомендаций позволит соответствовать требованиям современной медицины.

К настоящему времени опубликован ряд клинических рекомендаций и алгоритмов ведения больных ОА, разработанных Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), ACR, Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и АРР [15–19]. Все клинические рекомендации по ОА, представленные различными медицинскими обществами, включают немедикаментозные, фармакологические и хирургические вмешательства. Однако по отдельным методам лечения между рекомендациями существуют некоторые различия, касающиеся классификаций (варьируются в зависимости от тяжести болезни и/или локализации поражения), целевой аудитории

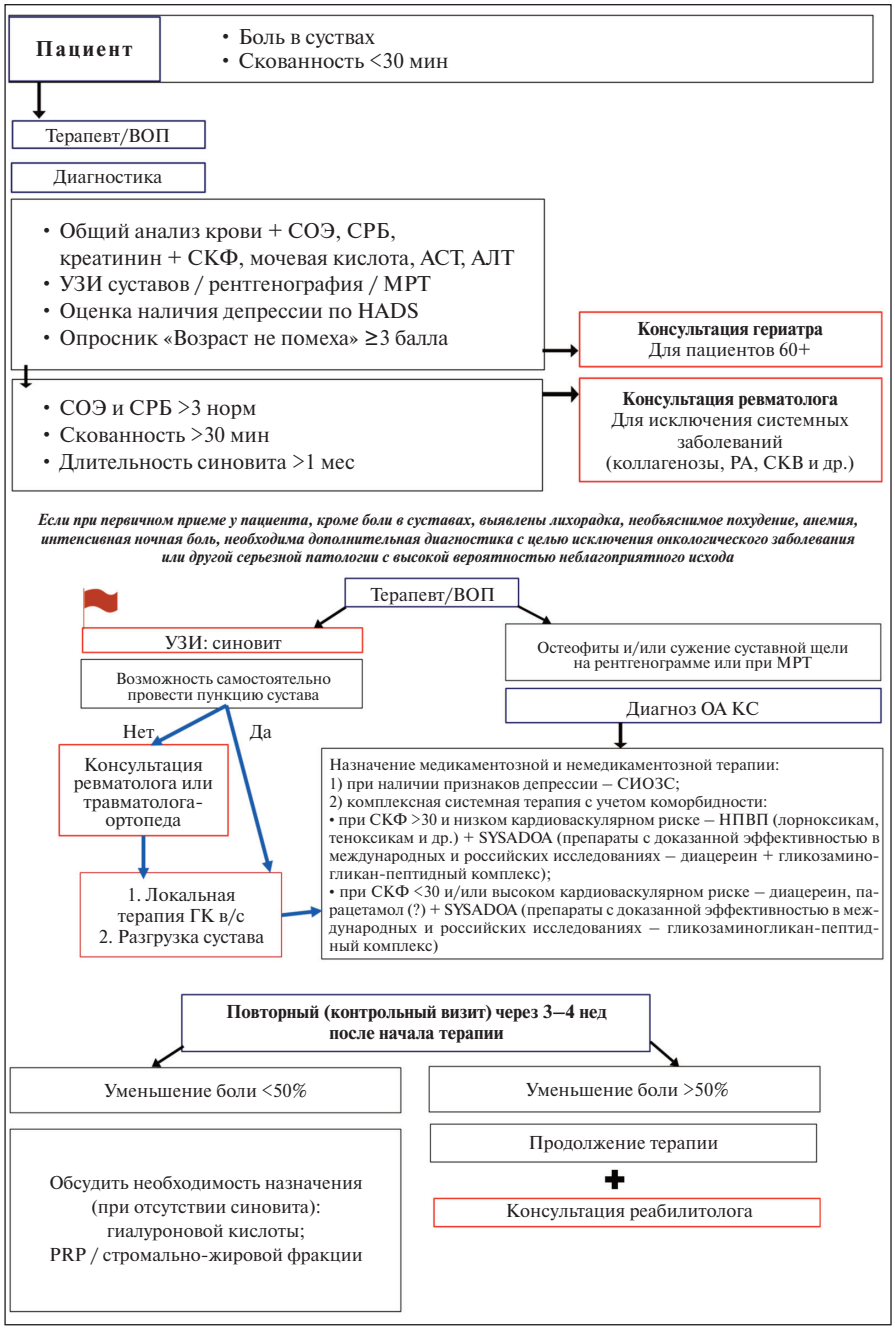


Рис. 4. *Предлагаемый к обсуждению алгоритм ведения пациента с ОА КС в реальной клинической практике. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии; СКВ – системная красная волчанка; МРТ – магнитно-резонансная томография; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PRP (Platelet Rich Plasma) – обогащенная тромбоцитами плазма*

Fig. 4. *An algorithm for managing a patient with knee OA in real clinical practice proposed for discussion. AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; HADS – Hospital Anxiety and Depression scale; SLE – systemic lupus erythematosus; MPT – magnetic resonance imaging; СИОЗС – selective serotonin reuptake inhibitors; СКФ – glomerular filtration rate; PRP – Platelet Rich Plasma*

(в некоторых рекомендациях предлагается подход, больше ориентированный на пациента), а также географических, международных или национальных особенностей.

В 2016 г. АРР были представлены дополненные клинические рекомендации по ведению больных ОА. Изданные в 2019 г. рекомендации ESCEO по лечению пациентов с ОА [15] созвучны российскому алгоритму ведения больных ОА (рис. 2, 3). В комплекс лечебных мероприятий обязательно входят не только фармакологические, но и нефармакологические методы. В эти рекомендации дополнительно были включены консультация реабилитолога, пошаговое назначение лекарственных препаратов, а группа симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) впервые названа базисным лечением ОА.

В 2015 г. РНМОТ были представлены клинические рекомендации «Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике» [19], в обсуждении которых приняли участие 100 экспертов – терапевты, кардиологи, ревматологи, неврологи, реабилитологи, травматологи-ортопеды (главные специалисты регионов Российской Федерации, научные сотрудники профильных НИИ, практикующие врачи, сотрудники медицинских вузов) из всех федеральных округов России. В соответствии с этими рекомендациями первичная врачебная медико-санитарная помощь больным с ОА мелких, средних, а также крупных суставов без синовита, не нуждающимся в эндопротезировании, должна оказываться участковым врачом-терапевтом и/или врачом общей практики (ВОП, семейным врачом). Необходимость направления пациента к ревматологу возникает при выявлении более чем 3-кратного повышения лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ), продолжительности скованности суставов >30 мин либо наличии стойкого синовита длительностью >1 мес. Для пациентов старше 60 лет в комплексный план обследования необходимо включать консультацию гериатра.

В последние годы внимание ученых привлекает проблема мультиморбидности, особенно при ОА. Так, в 2020 г. опубликован систематический обзор с метаанализом обсервационных исследований, в котором было показано, что у больных ОА вероятность наличия какой-либо сопутствующей патологии выше в 1,2 раза, а наличия ≥3 сопутствующих заболеваний в 2,5 раза, чем у лиц контрольной группы без ОА [20]. По мнению *академика А.И. Мартынова*, новые данные о значительном

вкладе коморбидности в развитие и прогрессирование ОА в настоящее время диктуют необходимость пересмотра и дополнения рекомендаций РНМОТ 2015 г. с учетом современных сведений о патогенезе и методах лечения ОА на основании междисциплинарного консенсуса. Причем основную роль в выполнении этой работы должны взять на себя именно ревматологи. Поскольку ОА представляет собой мультидисциплинарную проблему, концепция его лечения требует создания ступенчатых алгоритмов, с последовательным подключением на каждом этапе врачей различных специальностей: от терапевтов первичного звена (ВОП) до ревматологов, гериатров, травматологов-ортопедов, физиотерапевтов и врачей ЛФК (рис. 4).

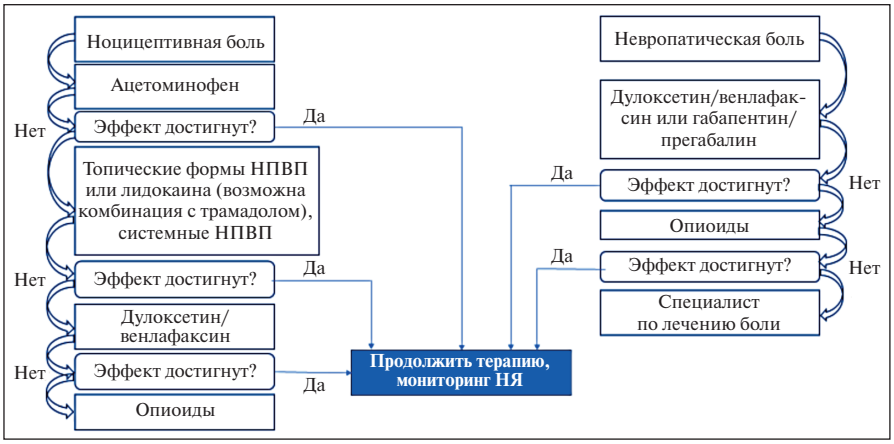


Рис. 5. *Интегральный алгоритм медикаментозной терапии боли у пациентов пожилого и старческого возраста*
Fig. 5. *Integral algorithm for drug therapy of pain in elderly and senile patients*

Имеются и другие нерешенные вопросы. В настоящее время существует четкое понимание необходимости коррекции существующих рекомендаций по ведению ОА. Как было отмечено в докладе *профессора Н.В. Чичасовой*, в первую очередь это связано с выделением различных фенотипов ОА (воспалительный, остеопоротический, метаболический и др.), что требует дифференциального подхода к терапии больных. В 2019 г. группой международных экспертов было выдвинуто положение о том, что лечение должно быть адаптировано в соответствии с фенотипами ОА [21].

Независимо от локализации и степени тяжести ОА, основными целями лечения при первичном обращении являются купирование болевого синдрома, профилактика рецидивов и замедление прогрессирования заболевания. Показано, что болевой синдром – независимый фактор риска прогрессирования ОА, в том числе и рентгенологического [22–24]. У пациентов с симптоматическим (болевым) ОА КС почти в 2,5 раза возрастает риск рентгенологического прогрессирования, что подтверждает необходимость разработки мероприятий, направленных на купирование и профилактику обострений болевого синдрома.

В новейшей дефиниции боли, предложенной Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP, 2020), указано на необходимость диагностики ноцицептивной боли и болевых синдромов, возникающих в результате других причин [25]. В докладе *д.м.н. А.Е. Каратеева* отмечено, что, по данным метаанализа 2021 г., распространенность невропатической боли и центральной сенситизации, оцененная у пациентов с ОА с помощью опросников CSI, DN4, S-LANSS, FSQ, SF-MPQ-2 и PainDETECT, составила в среднем 30% [26]. Говоря о лечении хронической боли у пациентов старческого возраста, *д.м.н. А.В. Наумов* подчеркнул, что алгоритм назначения обезболивающих и антидепрессивных препаратов должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний и общего состояния больного [27] (рис. 5).

В последние годы все чаще появляются работы, показывающие высокую частоту и значительный вклад в прогрессирование ОА депрессии. По данным метаанализа более 100 работ, выполненного в 2021 г., продемонстрирована умеренная положительная корреляция между выраженностью боли и тревогой (r=0,31, p<0,001), а также депрессией (r=0,36, p<0,001; оценка проводилась с помощью HADS), что тоже необходимо принимать во внимание при лечении больных ОА [28].

В 2020–2021 гг. под эгидой геронтологов вышли клинические рекомендации Минздрава России по ведению пациентов пожилого и старческого возраста с повышенным риском падений и хронической болью. Чрезвычайно актуальным остается вопрос о времени направления пациентов к травматологам-ортопедам, поскольку травматологи часто видят пациентов уже в далеко зашедшей стадии заболевания, когда речь может идти только о хирургическом лечении. Так, *член-корр. РАН Н.В. Загородний* отметил, что обычный амбулаторный прием травматолога-ортопеда на 60% состоит из больных ОА с разными стадиями развития процесса, из которых около 10% показано хирургическое лечение, при этом только 15% из них получают адекватную терапию. На консультацию к этим специалистам нужно направлять больных с травмами в анамнезе, поскольку травма является фактором риска развития ОА. В первые 5 лет после реконструкции передней крестообразной связки до 37% пациентов подвергаются повторному хирургическому вмешательству, что повышает риск прогрессирования ОА [29, 30]. Кроме того, каждый 4-й пациент после травмы/хирургического вмешательства будет иметь рентгенологический ОА КС через 5 лет, а каждый 3-й – через 10 лет [31, 32]. Проведение менискэктомии в 3,5 раза увеличивает риск развития ОА в течение последующих 10 лет.

В настоящее время очевидно, что операция не решает все проблемы пациента, так как ОА – заболевание не одного, а многих суставов. Также надо помнить, что бывают неудачные исходы и осложнения такого лечения и очень важно найти ответ на вопрос: что нужно сделать, чтобы пациенту не понадобилось оперативное лечение?

При проведении консервативной терапии травматологи все больше прислушиваются к мнению ревматологов, поэтому на приеме у травматолога-ортопеда растет число пациентов, которым назначаются хондропротекторы, физиотерапия, бальнеологическое лечение. Говоря об алгоритме терапии ОА, необходимо отметить, что травматологи-ортопеды часто применяют локальные методы терапии – в/с введение ГК

или протезов синовиальной жидкости. При выборе конкретного протеза синовиальной жидкости врач руководствуется состоянием пациента и особенностями препарата. В простых случаях бывает достаточно введения такого препарата, как Гиалуром (1,5% раствор натрия гиалуроната). В более сложных ситуациях можно использовать Гиалуром CS, в состав которого, кроме натрия гиалуроната, входит 90 мг ХС, оказывающего противовоспалительное действие непосредственно в полости сустава. При тендинопатиях, часто сопровождающих ОА, показано введение раствора натрия гиалуроната в околосухожильное пространство. В этом случае оптимальным выбором может стать Гиалуром Тендон, содержащий маннитол, пролонгирующий действие натрия гиалуроната и обладающий также антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Однако в настоящее время основным поводом для направления больных ОА к травматологу-ортопеду по-прежнему остаются неэффективность комплексной консервативной терапии и необходимость эндопротезирования. Хирургические методы лечения ОА могут использоваться при разных стадиях ОА, для определения вида лечения в каждом конкретном случае необходимо своевременное направление больного к травматологу-ортопеду.

В 2020–2021 гг. травматологами-ортопедами, ревматологами и реабилитологами были представлены рекомендации по ведению пациентов с гонартрозом и коксартром, что можно считать первой попыткой междисциплинарного подхода к созданию алгоритма лечения данной патологии [33, 34]. Между тем в этих рекомендациях отсутствуют критерии раннего ОА, представлены разные рентгенологические классификации ОА, сохраняется неопределенность в отношении назначения SYSADOA и др.

Обязательной частью как консервативного, так и хирургического лечения ОА является реабилитация. В выступлении *профессора А.П. Рачина* указано на важность проведения реабилитации на первом этапе лечения, до развития выраженных деструктивных изменений, резко ухудшающих качество жизни больного. Реабилитация при хронической скелетно-мышечной боли включает два подхода: 1) применение различных (как правило, нефармакологических) методов с доказанной эффективностью; 2) интенсивная междисциплинарная биопсихосоциальная реабилитация. В 2021 г. был представлен систематический обзор с метаанализом рандомизированных клинических исследований, посвященных роли биопсихосоциальной реабилитации при воспалительном артрите и ОА [35]. В этом метаанализе продемонстрировано благотворное влияние биопсихосоциальной реабилитации на боль. Стратегия терапевтических нефармакологических интервенций состоит из нескольких разнонаправленных блоков: 1) диета, снижение избыточной массы тела; 2) ЛФК, физическая активность, индивидуальные образовательные программы; 3) ортезирование (наколенники, стельки) [36].

Профессор Е.В. Зонова подчеркнула что, помимо общепринятых индивидуальных занятий и физиотерапии, в комплекс тренировок необходимо включать гидрокинезиотерапию, системы для индивидуальных мышечных тренировок (аппараты ЛФК с биологической обратной связью, представляющие собой трехмерное компьютеризированное устройство для оценки состояния и тренировки мышц-стабилизаторов позвоночника), компьютерное моделирование биомеханики (система видеоанализа движений) и виртуальной реальности. Также пациентов с ОА КС следует обучать регулярному (ежедневному) индивидуальному режиму занятий ЛФК (укрепляющие устойчивые изометрические упражнения для обеих ног, в том числе для четырехглавой мышцы и мышц проксимального пояса бедра, кардиореспираторный фитнес, дополнительный диапазон упражнений на движение/растяжку, нервно-мышечное перепрограммирование) [37]. Могут также использоваться водные упражнения, значительно уменьшающие нагрузку на суставы нижних конечностей, гимнастика тай-чи и йога. Еще одним обязательным компонентом консервативной терапии должны быть диета и снижение избыточной массы тела. Первоначальная цель – снижение массы тела на 10%, основная цель – индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормального диапазона (18,5–25 кг/м^2) [38, 39].

За последние четыре десятилетия несколько стран мира столкнулись с серьезной проблемой ожирения. Ожирение считается 5-м фактором риска смерти, поскольку оно является основным фактором риска развития сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, нарушений опорно-двигательного аппарата, таких как ОА, и др. [40–42].

В 2021 г. экспертами был проведен анализ Кокрановских систематических обзоров по нехирургическим вмешательствам при ОА [43]. Оценивались наиболее приоритетные направления физических упражнений при ОА, в частности индивидуальные и групповые упражнения при ОА КС, суставов кистей и ТБС. Эта работа является одной из первых попыток градации и систематизации физических упражнений, назначаемых при ОА. Важная роль нефармакологических методов в лечении ОА подчеркивалась и в работе N. Østeres и соавт. [44], которые провели сравнительное рандомизированное исследование двух групп пациентов с ОА ТБС и КС. Больные 1-й группы посещали обучающие курсы, а также под руководством физиотерапевта выполняли индивидуально подобранную программу упражнений в течение 8–12 нед; пациенты 2-й (контрольной) группы не были включены в обучающие программы и не использовали ЛФК. Через 6 мес наблюдения качество жизни в 1-й группе оценивалось как более высокое, большее число пациентов было направлено к физиотерапевтам и меньшее – к хирургам-ортопедам. Таким образом, важная роль немедикаментозных методов при ОА не вызывает сомнения, однако необходима разработка конкретных схем применения этих методов с учетом индивидуальных характеристик больного и коморбидного фона.

Алгоритм назначения лекарственной терапии

На первом этапе лекарственной терапии (в соответствии с рекомендации APP 2016 г. и ESCEO 2019 г.) после установления диагноза ОА необходимо назначить препарат из группы SYSADOA (см. рис. 2, 3) [15, 19], которые обладают анальгетическими, противовоспалительными и структурно-модифицирующими свойствами, доказанными в многочисленных метаанализах и систематических обзорах [45]. Эти лекарственные средства имеют еще одно преимущество – на фоне их приема можно снизить дозу или полностью отменить НПВП, что приводит к уменьшению частоты НЯ, связанных с использованием последних.

В России опубликовано большое число исследований лекарственных средств из группы SYSADOA, результаты которых подтверждают их эффективность и безопасность, по-

этому эти препараты включены в последние клинические рекомендации по лечению ОА КС и ТБС, созданные обществами травматологов-ортопедов, ревматологов и реабилитологов, а также геронтологов (рекомендации по ведению больных пожилого и старческого возраста с хронической болью и падениями). Одним из таких препаратов является гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон®).

В последние годы становится все более очевидным вклад коморбидности в течение ОА, причем значимое влияние способно оказывать как само сопутствующее заболевание, так и проводимая терапия. Так, в исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [46] у больных ОА КС среди коморбидных заболеваний чаще всего регистрировались АГ (92,2%), ожирение (50,8%), СД 2-го типа (19,6%) и ишемическая болезнь сердца (14,5%). В исследовании A. Courties и соавт. [47] риск развития АГ был на 13% выше у пациентов с ОА КС по сравнению с пациентами без ОА после корректировки по ИМТ и применению НПВП. АГ связана с тяжестью клинического течения ОА, более выраженными функциональными нарушениями. В этом исследовании было также продемонстрировано, что альфа-адренергическая терапия способствовала уменьшению боли и рентгенологического прогрессирования ОА КС, а прием бета-адреноблокаторов – только меньшему рентгенологическому прогрессированию ОА. У пациентов с СД, получавших инсулин, выявлено меньшее число остеофитов по сравнению с пациентами, его не использовавшими. Семилетнее исследование показало, что лечение статинами было сопряжено с более высоким риском развития дегенеративных заболеваний позвоночника, чем отсутствие такой терапии. Однако внутри группы пациентов, принимавших статины, их более высокая доза была связана с более низким риском возникновения дегенеративных заболеваний позвоночника. Полученные данные заставляют задуматься о необходимости более тщательного мониторинга терапевтических эффектов препаратов, в том числе из группы SYSADOA, в отношении как основного заболевания, так и сопутствующей патологии.

Так, в 2016 г. ESCEO констатировало отсутствие у диацереина токсического влияния на сердечно-сосудистую систему: эпиднадзор не зафиксировал случаев острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда более чем за 20-летний период использования препарата [48]. Оценка влияния препаратов группы SYSADOA на коморбидный профиль проводились и в России: в многоцентровом открытом проспективном исследовании изучались эффективность и безопасность диацереина (Диафлекс) у пациентов с ОА КС и метаболическим синдромом [49]. В открытом многоцентровом 9-месячном исследовании продемонстрированы позитивное влияние препарата на симптомы ОА, уменьшение суточной потребности в НПВП и значимое снижение уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты. Сделан вывод о том, что Диафлекс может быть препаратом выбора при лечении метаболического фенотипа ОА. Плейотропные эффекты препарата позволяют не только эффективно воздействовать на течение ОА, но и снижать массу тела, а также улучшать течение сопутствующих заболеваний за счет коррекции метаболических нарушений, что в конечном счете может способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

В другой работе подтверждены благоприятное действие и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон®) у пациентов с ОА КС и коморбидностью (ожирение, АГ, СД 2-го типа). Продемонстрированы быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА [46]. Учитывая различия в химической структуре, фармакологических свойствах и механизмах действия отдельных препаратов группы SYSADOA, крайне перспективной представляется возможность их совместного применения вследствие суммации благоприятных терапевтических эффектов. В 2021 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была завершена работа по оценке комбинированного использования внутримышечных инъекций гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон®) и перорального приема диацереина (Диафлекс) при ОА КС. В многоцентровом российском рандомизированном исследовании еще раз подтверждены позитивное влияние комбинации Диафлекса и Румалона на симптомы ОА КС (уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни), высокая безопасность терапии и наличие эффекта последействия. Выявлено преимущество комбинированного лечения, выражавшееся в скорости наступления анальгетического эффекта, влиянии на синовит КС и большем снижении суточной потребности в НПВП [50].

На втором этапе лечения ОА при сохранении или значительной выраженности клинических симптомов рекомендован интермиттирующий или постоянный (длительные курсы) прием НПВП. По мнению *д.м.н. А.Е. Каратеева*, применение того или иного препарата также должно рассматриваться сквозь призму коморбидных заболеваний: при повышенном риске осложнений со стороны ЖКТ назначаются селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений продолжительность приема стандартных НПВП составляет не более 7 дней, а при серьезных нарушениях функции почек они вовсе не рекомендованы.

Локальная в/с терапия включает две различные группы препаратов. К первой относятся несколько вариантов ГК для в/с введения: бетаметазон, состоящий из двух солей (быстрого и пролонгированного действия), триамцинолона ацетамид, дексаметазон и гидрокортизон. Первые три препарата характеризуются пролонгированным действием, последний – коротким. По данным большинства метаанализов, анальгетическое действие пролонгированных препаратов длится 3–4 нед, после чего оно ослабевает. В этой группе можно выделить бетаметазон, который отличается от остальных ГК более мелкими и гладкими кристаллами, поэтому его можно использовать при микрокристаллических артритах, вводить в периартикулярные ткани, так как он не оказывает местно-дистрофического действия. У бетаметазона активный противоболевой эффект сохраняется в течение 9–12 мес, в то время как у триамцинолона – до 3 мес. В России представлен бетаметазон (Дипромета) в удобной для использования форме – в преднаполненном шприце.

Вторая группа препаратов для локального применения содержит гиалуроновую кислоту (ГК). Эти препараты характеризуются значимым обезболивающим эффектом, что подтверждено данными метаанализов: уменьшение боли отмечается в среднем в 55% случаев. Существуют различные комбинированные препараты ГК, например Гиалуром CS, содержащий 60 мг натрия гиалуроната и 90 мг ХС, который обладает обезболивающим эффектом, проявляющимся в

первые 7 дней у 60% больных, снижает суточную потребность в НПВП, а продолжительность действия одной инъекции может составлять до 1 года.

Третий этап терапии ОА – последние попытки применения консервативных методов, в частности назначение коротких курсов слабых опиоидов и/или дулоксетина. Так, по данным Кокрейновского обзора 2019 г., применение дулоксетина продемонстрировало существенно лучший результат с более значимым снижением интенсивности боли по сравнению с плацебо: средняя разница (MD) = -0,77 ($p<0,00001$). Это может свидетельствовать о вкладе тревожно-депрессивных расстройств в развитие боли при ОА и требует их дифференциации для более качественной противоанальгетической терапии [51].

Четвертый этап – лечение последней стадии ОА и использование хирургических методов (эндопротезирование сустава / отдельных частей сустава) при наличии некупируемых клинических проявлений и ухудшении качества жизни.

Лечение ОА остается трудной задачей, в решении которой участвуют врачи разных специальностей. Многое, в том числе и маршрутизация больного, зависит от ВОП, которые должны уметь не только поставить диагноз ОА и назначить комплексную терапию с учетом фенотипа ОА и коморбидности, но и выявить у пациента «красные флаги» для его своевременного направления к другим специалистам. Кроме того, как считает *профессор Л.И. Алексеева*, в ранее представленных рекомендациях уделялось недостаточно внимания мнению самого пациента о качестве проводимой терапии, в то время как именно обратная связь может играть ключевую роль в достижение 100% положительного эффекта.

Заключение

В результате работы ЭС были сформулированы следующие положения, с которыми согласились все его участники:

1. Необходимо разработать простой практический алгоритм диагностики, маршрутизации и терапии пациента с ОА, который смогут использовать врачи первичного звена. За основу может быть взят представленный выше вариант алгоритма. Для работы над этим проектом предлагается создать междисциплинарную рабочую группу.

2. В раздел по лечению алгоритма для врачей первичного звена рекомендуется включать препараты с доказанными в международных и российских исследованиях эффективностью и безопасностью. Также должны учитываться наличие коморбидности и возможность лекарственного взаимодействия для назначения эффективной и безопасной стартовой (базисной) комплексной терапии.

3. Уже на первом этапе оказания медицинской помощи важно провести консультацию реабилитолога и реабилитационные мероприятия.

4. Необходима коррекция рекомендаций по лечению ОА ввиду выделения в последние годы различных его фенотипов (воспалительный, остеопоротический, метаболический и т. д.), что требует дифференциального подхода к терапии больных.

5. Рекомендации РНМОТ 2016 г. следует пересмотреть и дополнить с учетом современных данных о патогенезе и методах лечения на основании междисциплинарного консенсуса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. 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. Epub 2018 Nov 8.

2. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9): 1207-13. doi: 10.1002/art.24021.

3. Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, et al. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med*. 2011 Feb 15;154(4): 217-26. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00001.

4. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99. doi: 10.1093/bmb/lds038. Epub 2013 Jan 20.

5. Steultjens MP, Dekker J, van Baar ME, et al. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep;39(9):955-61. doi: 10.1093/rheumatology/39.9.955.

6. Hochberg MC. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26 (5 Suppl 51):S120-4.

7. Xing D, Xu Y, Liu Q, et al. Osteoarthritis and all-cause mortality in worldwide populations: grading the evidence from a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Apr 18;6:24393. doi: 10.1038/srep24393.

8. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: a prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct; 46(2):160-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.

9. Han X, Liu Z, Kong L, et al. Association between osteoarthritis and mortality: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(1): 1094-100

10. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-45. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.

11. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11-7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/ 1996-7012-2019-4-11-17.

12. 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.)].

13. Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования эвкалипт. Российский кардиологический журнал. 2020;(10):168-78. [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YuV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in people over the age of 65: the first results of the Russian epidemiological study eucalyptus. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;(10):168-78. (In Russ.)].

14. Luong ML, Cleveland RJ, Nyrop KA, Callahan LF. Social determinants and osteoarthritis outcomes. *Aging health*. 2012 Aug 1; 8(4):413-37. doi: 10.2217/ahe.12.43.
15. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019. 04.008. Epub 2019 Apr 30.
16. De Wit M, Cooper C, Tugwell P, et al. Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jul; 31(7):905-15. doi: 10.1007/s40520-019-01193-8. Epub 2019 Apr 16.
17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
18. Kloppenburg M, Kroon FB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
19. Алексеева ЛИ, Наумов АВ. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). Доктор.Ру. 2017;(5):51-69. [Alekseeva LI, Naumov AV. Management of osteoarthritis with comorbidity in general medical practice (clinical recommendations). *Doktor.Ru*. 2017;(5):51-69. (In Russ.)].
20. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
21. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
22. De Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481-92. doi: 10.1002/acr.22693.
23. Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):387-90. [Kashevarova NG, Zaitseva EM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Pain as one of the risk factors for the progression of osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):387-90. (In Russ.)].
24. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, et al. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 8;17(1):152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x.
25. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ и др. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. Российский журнал боли. 2020; 18(4):5-7. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, et al. New Definition of Pain by the International Association for the Study of Pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2020;18(4):5-7. (In Russ.)].
26. Zolio 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.
27. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014 Aug 27;312(8):825-36. doi: 10.1001/jama.2014.9405.
28. Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):53-75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
29. Wasserstein D, Huston LJ, Nwosu S, et al. KOOS pain as a marker for significant knee pain two and six years after primary ACL reconstruction: a Multicenter Orthopaedic Outcomes Network (MOON) prospective longitudinal cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Oct;23(10):1674-84. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.025. Epub 2015 Jun 11.
30. Filbay SR, Roos EM, Frobell RB, et al. Delaying ACL reconstruction and treating with exercise therapy alone may alter prognostic factors for 5-year outcome: an exploratory analysis of the KANON trial. *Br J Sports Med*. 2017 Nov;51(22):1622-9. doi: 10.1136/bjsports-2016-097124. Epub 2017 May 17.
31. Frobell RB, Roos HP, Roos EM, et al. Treatment for acute anterior cruciate ligament tear: five year outcome of randomised trial. *BMJ*. 2013 Jan 24;346:f232. doi: 10.1136/bmj.f232.
32. Luc B, Gribble PA, Pietrosimone BG. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat analysis. *J Athl Train*. 2014 Nov-Dec;49(6):806-19. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.35.
33. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1;
34. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1
35. Pedersen MB, Thinggaard P, Geenen R, et al. Biopsychosocial Rehabilitation for Inflammatory Arthritis and Osteoarthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov 8. doi: 10.1002/acr.24816. Online ahead of print.
36. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.].
37. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul; 72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745. Epub 2013 Apr 17.
38. Thomas S, Browne H, Mobasheri A, Rayman MP. What is the evidence for the role of diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl_4):iv61-iv74. doi: 10.1093/rheumatology/key011.
39. Zampogna B, Papalia R, Papalia GF, et al. The role of physical activity as a conservative treatment of hip and knee osteoarthritis in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020 Apr 18;9(4):1167. doi: 10.3390/jcm9041167.
40. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019 Mar;92:98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011. Epub 2018 Nov 3.
41. Medina-Luna D, Santamaria-Olmedo MG, Zamudio-Cuevas Y, et al. Hyperlipidemic microenvironment conditionates damage mechanisms in human chondrocytes by oxidative stress. *Lipids Health Dis*. 2017 Jun 12; 16(1):114. doi: 10.1186/s12944-017-0510-x.
42. Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11): 1477-500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21.
43. Houlding-Braunberger E, Petkovic J, Lebel N, Tugwell P. Experts prioritize osteoarthritis non-surgical interventions from Cochrane systematic reviews for translation into "Evidence4Equity" summaries. *Int J Equity Health*. 2021 Jun 10;20(1):136. doi: 10.1186/s12939-021-01477-4.
44. Østeres N, Moseng T, van Bodegom-Vos L, et al. Implementing a structured model for osteoarthritis care in primary healthcare: A stepped-wedge cluster-randomised trial. *PLoS Med*. 2019 Oct 15;16(10):e1002949. doi: 10.1371/journal.pmed.1002949. eCollection 2019 Oct.

45. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr; 36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
46. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью. Современная ревматология. 2021;15(1):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(1):51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-51-59
47. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov; 86(6):725-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005. Epub 2018 Dec 22.
48. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
49. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-63. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Osteoarthritis of the knee joints and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(2):157-63. (In Russ.)].
50. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. Терапевтический архив. 2021;93(5):587-93. [Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. The effectiveness of the combined use of glycosaminoglycan-peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(5):587-93. (In Russ.)].
51. Gao SH, Huo JB, Pan QM, et al. The short-term effect and safety of duloxetine in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov; 98(44):e17541. doi: 10.1097/MD.0000000000017541.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.09.2022/19.11.2022/22.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Rompharm Company. 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 article is sponsored by Rompharm Company. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Мазуров В.И. https://orcid.org/0000-0002-0797-2051
Мартынов А.И. https://orcid.org/0000-0002-0783-488X
Загородний Н.В. https://orcid.org/0000-0002-6736-9772
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Чичасова Н.В. https://orcid.org/0000-0001-8051-8659
Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711
Наумов А.В. https://orcid.org/0000-0002-6253-621X
Зонова Е.В. https://orcid.org/0000-0001-8529-4105
Рачин А.П. http://orcid.org/0000-0003-4266-0050
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223

ЮБИЛЕЙ/ANNIVERSARY

70 лет профессору Б.Г. Исаевой

3 декабря 2022 г. исполнилось 70 лет Бакытшолпан Габдулхакимовне Исаевой, профессору Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (КазНМУ им С.Д. Асфендиярова), доктору медицинских наук, врачу-ревматологу высшей категории.

Более 45 лет трудовой жизни Бакытшолпан Габдулхакимовна посвятила развитию казахстанской медицины и науки. После окончания института работала терапевтом, врачом подросткового кабинета в районной больнице, с 1980 по 1982 г. проходила обучение в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии Алматинского государственного медицинского института. Работая старшим лаборантом кафедры, в 1985 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологическая характеристика ревматизма у подростков». Затем занимала должности ассистента, доцента кафедры терапевтических болезней для интернов. В 2004 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологические аспекты и терапевтические подходы улучшения прогноза при хронической ревматической болезни сердца». В 2005 г. Б.Г. Исаева была избрана на должность профессора кафедры интернатуры по терапии. В последующем Бакытшолпан Габдулхакимовна возглавляла кафедры семейной медицины и поликлинического обучения №2 (с 2008 г. – кафедра амбулаторно-поликлинической терапии) и общей врачебной практики, а также была директором департамента внутренних болезней, с 2019 г. является профессором кафедры ревматологии.

Профессор Б.Г. Исаева – высококвалифицированный педагог, ее лекции и практические занятия на государственном и русском языках вызывают неизменный интерес у слушателей, а используемые новые интерактивные и компетентно-ориентированные методы обучения способствуют качественному усвоению дисциплины. Бакытшолпан Габдулхакимовна – один из авторов образовательной программы «Модель медицинского образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова», квалификационной характеристики бакалавров по специальности «Общая медицина».

Профессором Б.Г. Исаевой подготовлено более 260 научных работ, среди которых монографии, учебники, учебные пособия, методические рекомендации, инновационные патенты и авторские свидетельства. Под ее руководством защищены 2 кандидатские, 3 магистерские диссертации, посвященные проблемам ревматологии.

Бакытшолпан Габдулхакимовна была исполнителем научных проектов по внутривузовскому гранту, по грантовому финансированию Министерства образования и науки Республики Казахстан и Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Профессор Б.Г. Исаева – активный участник республиканских и международных конференций и съездов. Она является организатором ежегодных научно-практических конференций, которые проходят в «Дни университета», а также в рамках «Летней школы» и «Зимней школы» ревматологов Республики Казахстан. Бакытшолпан Габдулхакимовна – председатель Независимого общества ревматологов, член Ассоциации ревматологов России, Российской ассоциации по остеопорозу, Международного фонда остеопороза.

В 2014 г. за многолетний вклад в международное сотрудничество и достижения в области научно-практической ревматологии профессор Б.Г. Исаева награждена дипломом «Почетный член Ассоциации ревматологов России», за заслуги в деле охраны здоровья населения Республики Казахстан она отмечена нагрудными значками «Отличнику здравоохранения Казахстана», «За вклад в дело здравоохранения», благодарностями Министра здравоохранения Республики Казахстан, Бронзовой и Золотой медалями КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, медалями «Ветеран труда», «Гордость университета».

С 2015 г. Бакытшолпан Габдулхакимовна успешно сотрудничает с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). При ее активном участии завершен международный проект «Регистр пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), Евразийская когорта» (РЕНЕССАНС), объединивший ревматологов НИИР им. В.А.Насоновой, Университетской клиники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Мирахимова. Благодаря этой интересной и сложной работе были выявлены особенности течения СКВ в Республике Казахстан, а ее результаты стали основой монографии, посвященной эпидемиологии, современным классификационным критериям и клиническим проявлениям СКВ. Кроме того, в помощь практикующим ревматологам была создана национальная регистрационная карта по мониторингу и терапии пациента с СКВ, использование которой позволит улучшить раннюю диагностику СКВ и обеспечить персонифицированный подход к лечению пациентов с этим заболеванием в Республике Казахстан.

Бакытшолпан Габдулхакимовна – крупный ученый, талантливый врач и педагог, доброжелательный и отзывчивый человек, к которому всегда можно обратиться за помощью и советом.

Редколлегия и редакция журнала «Современная ревматология», коллеги и ученики сердечно поздравляют Бакытшолпан Габдулхакимовну с замечательным юбилеем и желают ей крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, новых идей и достижений на благо здравоохранения Республики Казахстан.