

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбозов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научные редакторы

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

Ю.А. Олюнин, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидных артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФGAOУ 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

2023;17(2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой протекции внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. 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 содержа-
ние рекламы несут рекламодатели.*

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

Современная ревматология. 2023;17(2):1–126

Подписано в печать 14.04.2023
Отпечатано в типографии «Бипринт»

Тираж 3000 экз.

**Подписной индекс в объединенном
каталоге «Пресса России» – 70678**
<https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/fl14098/>

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

The journal
is included in the
S C O P U S
a b s t r a c t
d a t a b a s e

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

2023;17(2)

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. Voyno-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 Florence, 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

Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М.

Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2)	7
---	---

Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Лиля А.М.

Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья?	16
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Eugen Feist, Saeed Fatenejad, Сергей Гришин, Елена Корнева, Michael E. Luggen, Евгений Насонов, Михаил Самсонов, Josef S. Smolen, Roy M. Fleischmann

Олокизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину 6, в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом и неадекватным контролем заболевания на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли: результаты оценки эффективности и безопасности в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы	23
---	----

Богданова Е.В., Кубанов А.А.

Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориазического артрита у российских пациентов с псориазом	37
---	----

Кушнарева И.Г., Попкова Т.В., Макаров М.А., Храмов А.Э.

Факторы риска развития асептического некроза головки бедренной кости у пациентов с системной красной волчанкой	44
--	----

Призов А.П., Загородний Н.В., Лазко Ф.Л., Никитин А.А., Беляк Е.А., Лазко М.Ф., Каменчук Я.А., Ильина Е.А.

Сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения	50
---	----

Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г.

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1)	57
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

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

Рупус — сочетание системной красной волчанки и ревматоидного артрита как отдельный фенотип болезни (описание клинического случая)	65
---	----

Лейнеман Я.А., Самигуллина Р.Р., Шостак М.С., Мазуров В.И.

Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки	72
---	----

Попова Е.Н., Митькина М.И., Пономарева Л.А., Пономарев А.Б., Чинова А.А., Моисеев С.В.

Поражение легких при ревматоидном артрите	77
---	----

Эрдес Ш.Ф., Старкова А.С.

Подавление острого костномозгового отека (остейта) в крестцово-подвздошных суставах при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом	82
--	----

ОБЗОРЫ

Олюнин Ю.А.

Лечение ревматических заболеваний. Разные нозологии, общие проблемы	86
---	----

Харламова Е.Н., Решетняк Т.М., Тарасова Г.М.

Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах	93
---	----

Каледа М.И., Салугина С.О., Никишина И.П., Арефьева А.Н.

Клинические варианты поражения кожи и слизистых оболочек при системной красной волчанке с ювенильным началом	100
--	-----

Елисеев М.С.

Уратснижающая терапия и функция почек	109
---	-----

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Щендригин И.Н., Лила А.М.

Ревматоидный артрит: исторические аспекты	116
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО — новая идеология профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия — Узбекистан	125
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Egorova O.N., Kharlamova E.N., Tarasova G.M.

Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: ocular and ear involvement (part 2)	7
---	---

Gordeev A.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G.1, Lila A.M.

Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends?	16
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Eugen Feist, Saeed Fatenejad, Sergey Grishin, Elena Korneva, Michael E. Luggen,

Evgeniy Nasonov, Mikhail Samsonov, Josef S. Smolen, Roy M. Fleischmann

Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study	23
---	----

Bogdanova E.V., Kubanov A.A.

Relationship between the prevalence of cardiometabolic diseases and the presence of psoriatic arthritis in Russian patients with psoriasis	37
--	----

Kushnareva I.G., Popkova T.V., Makarov M.A., Khramov A.E.

Risk factors for the femoral head aseptic necrosis development in patients with systemic lupus erythematosus	44
--	----

Prizov A.P., Zagorodniy N.V., Lazko F.L., Nikitin A.A., Belyak E.A.,

Lazko M.F., Kamenchuk Ya.A., Il'ina E.A.

Comparison of rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid for intraarticular injections	50
--	----

Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G.

Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1)	57
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

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

Rhupus – a combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis as a separate disease phenotype (a clinical case)	65
---	----

Leineman I.A., Samigullina R.R., Shostak M.S., Mazurov V.I.

Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program	72
---	----

Popova E.N., Mitkina M.I., Ponomareva L.A., Ponomarev A.B., Tchinnova A.A., Moiseev S.V.

Lung involvement in rheumatoid arthritis	77
--	----

Erdes Sh.F., Starkova A.S.

Suppression of acute bone marrow edema (osteitis) in the sacroiliac joints with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis	82
---	----

REVIEWS

Olyunin Yu.A.

Treatment of rheumatic diseases. Different nosologies, common problems	86
--	----

Kharlamova E.N., Reshetnyak T.M., Tarasova G.M.

Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis	93
---	----

Kaleda M.I., Salugina S.O., Nikishina I.P., Arefieva A.N.

Clinical variants of skin and mucous membrane lesions in systemic lupus erythematosus with juvenile onset	100
---	-----

Eliseev M.S.

Urate-lowering therapy and kidney function	109
--	-----

CHAPTERS OF HISTORY

Shchedrigin I.N., Lila A.M.

Rheumatoid arthritis: historical aspects	116
--	-----

INFORMATION

Pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO – a new ideology for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the First Multidisciplinary Bilateral Russia – Uzbekistan Expert Council	125
---	-----

Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2)

Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М.

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

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — первичный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, характеризующийся некротизирующим васкулитом с преимущественным вовлечением мелких сосудов различной локализации и некротизирующим гранулематозным воспалением с многогранными клиническими проявлениями. ГПА остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов. Во второй части статьи представлены данные о дифференциальной диагностике дебюта заболевания с поражением органа зрения и органа слуха, которая требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей. При рефрактерном течении локальной формы ГПА целесообразна иммуносупрессивная терапия, включающая глюкокортикостероиды и ритуксимаб или циклофосфамид.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; локальная форма; орган зрения; орган слуха; дифференциальная диагностика; лечение.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Харламова ЕН, Тарасова ГМ. Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2). Современная ревматология. 2023;17(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-7-15

Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: ocular and ear involvement (part 2)

Egorova O.N., Kharlamova E.N., Tarasova G.M.

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

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a primary vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, characterized by necrotizing vasculitis with predominant involvement of small vessels of various localization and necrotizing granulomatous inflammation with multiple clinical manifestations. GPA remains one of the most severe and prognostically unfavorable systemic vasculitis. The second part of the article presents data on the differential diagnosis of the onset of the disease with the ocular and ear involvement, which requires an interdisciplinary approach and interaction between doctors of different specialties. In the refractory course of the local form of GPA, immunosuppressive therapy, including glucocorticoids and rituximab or cyclophosphamide, is advisable.

Key words: granulomatosis with polyangiitis; local form; ocular involvement; hearing; differential diagnosis; treatment.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Kharlamova EN, Tarasova GM. Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: ocular and ear involvement (part 2). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-7-15

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к наиболее тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и сохраняют свое значение как одна из важнейших проблем практической ревматологии. Эта группа заболеваний включает и гранулематоз с полиангиитом (ГПА). Манифестный период ГПА вызывает диагностические затруднения у широкого круга практикующих врачей, что нередко приводит к позднему неадекватному лечению и ухудшению прогноза.

Дифференциальная диагностика поражения глаз

Особого внимания заслуживает дифференциальная диагностика поражения глаз, которое при локальной форме ГПА регистрируется в 50–60% случаев [1, 2]. Локализация воспалительного процесса может быть различной: от незначительных изменений поверхностных структур глаза до тяжелого поражения всех орбитальных и глазных структур с развитием двусторонней слепоты [3, 4]. Офтальмологические проявления разделяют на четыре группы: поражение орбиты и придатков; поражение конъюнктивы и фиброзной оболочки глазного

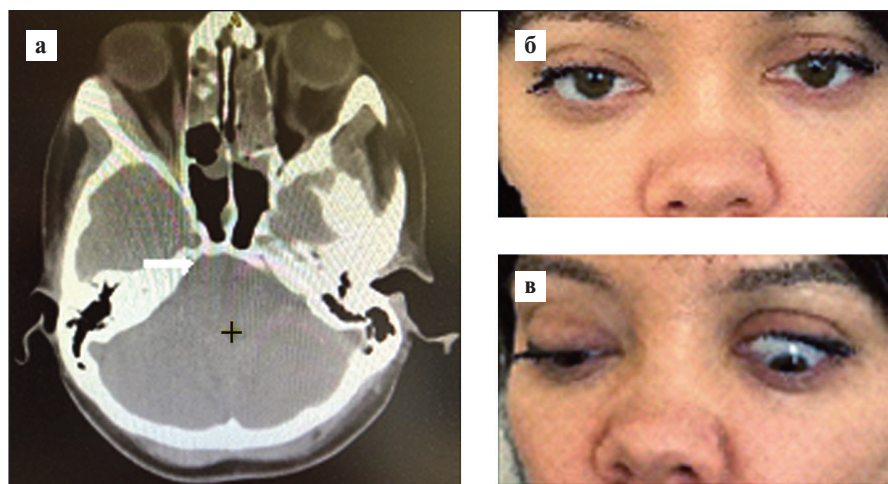


Рис. 1. Больная К., 31 года: а — мультиспиральная КТ. Определяются признаки объемных воспалительных инфильтратов обеих орбит с вовлечением слезной железы, с явлениями дакриoadенита и миозита части экстраокулярных мышц, с выраженным двусторонним экзофтальмом, очаговой деструкцией стенок орбит; б — болезненный экзофтальм, седловидная деформация носа; в — ограничение движений глазодвигательных мышц. Здесь и на рис. 2, 3: фото из коллекции авторов

Fig. 1. Patient K., 31 years old, involvement of the orbit and its structures: а — multislice CT. Signs inflammatory infiltrates of both orbits are determined with the involvement of the lacrimal gland, with the phenomena of dacryadenitis and myositis of a part of the extraocular muscles, with pronounced bilateral exophthalmos, focal destruction of the orbital walls; б — painful exophthalmos, saddle nose deformity; в — restriction of movements of the oculomotor muscles. Here and in Fig. 2, 3: photo from the authors' collection

яблока; поражение сетчатки; поражение зрительного нерва [4]. Орбитопатия развивается у 10–48% пациентов с ГПА [1, 5, 6], из них у 14–30% процесс носит двусторонний характер и является вторым по частоте после склерита и эписклерита [3, 5, 6]. Поражение орбиты и ее структур чаще характеризуется развитием гранулематозного воспаления, которое может протекать в виде изолированного образования, локализующегося в глазнице, сопровождающегося воспалительной инфильтрацией глазодвигательных мышц и глазничной клетчатки, реже — в виде многоочагового орбитального миозита [7, 8]. Однако в большинстве случаев поражение орбиты имеет вторичный характер и обусловлено распространением патологического процесса из околоносовых пазух или носоглотки [3, 6]. У трети пациентов гранулематозные разрастания сочетаются с деструкцией подлежащей кости [7] (рис. 1, а). Иногда встречается вовлечение слезного аппарата с развитием дакриoadенита и/или дакриоцистита [1, 9]. Поражение фиброзной оболочки глазного яблока приводит к развитию некротизирующего склерита, периферического язвенного или стромального кератита, которые также могут сопровождаться конъюнктивитом [1, 5]. Увеит редко рассматривается как начальное проявление ГПА, при этом возможно развитие как переднего увеита, так и тяжелого панувеита со снижением зрения. Поражение сетчатки (ретиinit) встречается нечасто [1, 6]. Зрительный нерв повреждается в основном из-за сдавливания гранулематозными массами (компрессионная оптическая невропатия), а также фиброзированной глазничной клетчаткой и гипертрофированными экстраокулярными мышцами [10]. Объемное поражение орбиты чаще наблюдается при локальном варианте заболевания и, напротив, поражение глазного яблока (например, склерит/эписклерит) преимущественно выявляется у пациентов с системными типами ГПА [1, 3, 5].

Клинические симптомы поражения органа зрения при ГПА неспецифичны: могут наблюдаться распирающая боль в глазах, болезненный экзофтальм, ограничение движений глазодвигательных мышц (рис. 1, б, в), диплопия, птоз, покраснение и отек век, снижение зрения [2, 3, 7, 11]. Признаками поражения слезной железы являются синдром «сухого глаза», отек, птоз латеральной трети верхнего века, экзофтальм [3].

Сложность дифференциальной диагностики заключается в том, что, как и при изолированном поражении придаточных пазух и полости носа, системные диагностические критерии у данной категории больных ГПА неприменимы. Ранняя диагностика ГПА, ограниченного органом зрения, несмотря на отсутствие системных проявлений, чрезвычайно важна, поскольку заболевание может сопровождаться локальной деструкцией с необратимой потерей зрения [10, 12]. Для обследования пациентов с поражением глазницы применяют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию, однако патогномоничные для

поражения глазницы при ГПА инструментальные признаки в настоящее время не описаны, что также усложняет дифференциальную диагностику с другими опухолеподобными заболеваниями. Поэтому для подтверждения диагноза ГПА необходима биопсия пораженного органа.

Классическая гистологическая диагностическая триада (участки некроза, образование гранул и васкулит мелких сосудов) при биопсии органа зрения определяется не у всех больных ГПА [13, 14]. Локальная форма проявляется в основном в виде гранулематозного воспаления, и только в трети случаев выявляется васкулит мелких сосудов. Сопоставления результатов биопсии орбиты с клинической картиной и лабораторными данными зачастую оказывается достаточно для установления диагноза даже при наличии двух из трех гистологических критериев [14, 15]. Важной морфологической особенностью ГПА в сравнении с другими воспалительными заболеваниями глазницы является инфильтрация нейтрофилами и наличие васкулита (у трети больных) [11]. Эти признаки позволяют предположить диагноз при локальном течении ГПА, особенно в отсутствие АНЦА в крови [11].

При дебюте ГПА с поражения органа зрения следует рассматривать широкий спектр нозологий: саркоидоз, аутоиммунные заболевания (эндокринная офтальмопатия при болезни Грейвса, IgG4-связанное заболевание — IgG4-C3, — орбитальная ксантогранулема), инфекционный процесс (бактериальная или грибковая инфекция, особенно *Aspergillus* или *Mucor spp.*), новообразования [16], а также неспецифическое (идиопатическое) воспаление орбиты [17]. Диагноз подтверждается на основании выявления характерных инструментальных, лабораторных и гистологических признаков (табл. 1).

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 1. Дифференциальная диагностика поражения органа зрения
Table 1. Differential diagnosis of ocular involvement

Показатель	Локальная форма ГПА	Саркоидоз	IgG4-C3	ОГ	Инфекционные заболевания	Орбитальная ксантогранулема	Новообразования
Характер поражения органа зрения	Чаще одностороннее, у трети больных двустороннее	Чаще двустороннее	Чаще двустороннее	Чаще двустороннее	Одинокое часто одно- и двустороннее	Чаще двустороннее	Чаще одностороннее
Деструктивные изменения	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Редко
Клинические проявления	Объемные поражения орбиты, экзофтальм, ограничение движений глазодвигательных мышц реже дакриoadенита и/или дакриоцистита	Лимфаденопатия, поражение легких, увеит, кератоконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, наличие аллергических заболеваний	Лимфаденопатия, кератоконъюнктивит, кератоконъюнктивит, наличие аллергических заболеваний	Снижение массы тела, тремор, выпадение волос, потливость, тахикардия, раздражительность, бессонница, блеск глаз, зоб	Лихорадка	Ксантелазмы, боль в костях, симметричный двусторонний остеосклероз надкостницы в дистальных отделах длинных трубчатых костей, «волосатая почка», «обложенная» аорта, конституциональные нарушения	Снижение массы тела, субфебрильная лихорадка
Наличие АНЦА	В 10% случаев	Нет	Могут быть	Нет	Нет	Нет	Нет
Уровень СРБ/СОЭ	Повышен	Повышен умеренно	Увеличение СОЭ	Норма	Повышен	Повышен	Повышен
Уровень IgG4 в сыворотке крови	Возможно повышение	Норма	Повышен	Норма	Норма	Норма	Норма
Повышение уровня АПФ	Нет	В 80% случаев	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Антитела к рецептору ТТГ	Норма	Норма	Норма	Повышены	Норма	Норма	Норма
Гистологическая характеристика	Некроз (инфильтрация нейтрофилами), гранулематозные изменения, васкулит (у трети пациентов)	Неказеозная гиганто-клеточная эпителиоидная гранулема	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация (плазматические клетки, синтезирующие IgG4), умеренное содержание эозинофилов в отсутствие нейтрофилов, фибросклероз	Ранние признаки: накопление гликозаминогликанов, увеличение количества жировой ткани. Поздние признаки: атрофия и фиброз экстраокулярных мышц	Гранулемы с казеозным некрозом; гифы грибов, нейтрофилы	Ксантоматозная гранулема, состоящая из пенистых гистиоцитов, с признаками воспаления, гигантские клетки Тунсона и фиброз	Элементы опухолевого роста
Данные иммуногистохимического исследования	CD68+ макрофаги и CD8 Т-лимфоциты	Нд	IgG4+ (частота при IgG4-C3 >40%), CD 138+	Нд	Нд	CD68+	Атипичные клетки, опухолевые маркеры
Результат исследования на КУМ, грибы, посевы, ПЦР	Норма	Норма	Норма	Норма	Положительный при туберкулезе	Норма	Норма

Примечание. КУМ – кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ТТГ – тиреотропный гормон; ПЦР – полимеразная цепная реакция; нд – нет данных.

Поражение органа зрения наблюдается при *саркоидозе*, представляющем собой мультисистемное гранулематозное воспалительное заболевание, при котором вовлекаются дыхательные пути, лимфатические узлы, кожа, опорно-двигательный аппарат и глаза. В 50% случаев при саркоидозе выявляется двустороннее поражение глаз, которое характеризуется неказеозирующими гранулемами конъюнктивы, увеитом, оптической невропатией или поражением орбиты и ее структур (слезных желез с протоками, глазодвигательных мышц, ретробульбарной клетчатки, глазничного нерва) [18]. Из всех глазных проявлений, наблюдаемых при саркоидозе, наиболее выраженным является передний и задний увеит, часто развиваются тяжелая ксеростомия и сухой кератоконъюнктивит [18–20], тогда как поражение орбиты встречается у 25% пациентов [16].

Клиническая картина заболевания нередко характеризуется узловой эритемой, симптомами со стороны опорно-двигательного аппарата (артралгии, миалгии), генерализованной лимфаденопатией, неврологической дисфункцией (паралич лицевого нерва, головная боль вплоть до энцефалопатии) [21]. Повышение уровня сывороточного АПФ и внутригрудная лимфаденопатия и/или поражение легких присутствуют у 90–95% пациентов с саркоидозом [22–24]. Гистологическая картина заболевания включает неказеозные гранулемы, которые представляют собой компактные скопления мононуклеарных фагоцитов (макрофагов и эпителиоидных клеток) [18], что является значимым признаком для верификации диагноза.

Сходная клиническая картина поражения органа зрения встречается и при **IgG4-C3** – системном воспалительном процессе с формированием опухолеподобных склерозирующих очагов [25]. Могут быть вовлечены орбита и ее придатки, включая слезные железы, глазничные мышцы, подглазничные и другие орбитальные нервы [26]. Поражение внутриглазных тканей (конъюнктив, склера, сетчатка) описано только в серии случаев [26]. Воспалительный процесс в мягких тканях орбиты при данном заболевании встречается реже, чем в слезных железах [27, 28]. Т. Kubota и соавт. [29] показали, что поражение орбиты при IgG4-C3 в 62% случаев бывает двусторонним. При этом вовлечение в воспалительный процесс слезных желез отмечается в 69% случаев, из них в 48% бывает двусторонним [28–30] и нередко сопровождается «сухим» синдромом [27, 28]. При вовлечении орбиты в подавляющем большинстве случаев наблюдаются безболезненный отек век, проптоз с диплопией (или без нее), иногда незначительное нарушение подвижности глаз [26]. Лихорадка нехарактерна, в то время как аллергические заболевания, такие как бронхиальная астма или аллергический бронхит, встречаются нередко, особенно у пациентов с поражением слезных и слюнных желез [20, 31]. IgG4-C3 представляет собой локализованный или мультиорганный процесс с выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, «муаровым» фиброзом с последующим развитием облитерирующего флебита, повышенным тканевым содержанием IgG4-позитивных плазмочитов (>40%) и часто повышенной сывороточной секрецией IgG4 (>135 мг/дл), IgE, активацией каскада провоспалительных и профибротических цитокинов [29,



Рис. 2. Больная А., 27 лет, ОГ
Fig. 2. Patient A., 27 years old, Graves' orbitopathy

32]. «Золотым» стандартом верификации диагноза IgG4-C3 считаются выявление при иммуногистохимическом исследовании соотношения IgG4+/IgG+ плазматических клеток >40% и позитивность по CD138 [32]. Клиническая картина и гистологическое исследование являются важным этапом дифференциальной диагностики ГПА и IgG4-C3 (см. табл. 1).

Орбитопатия Грейвса (ОГ) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки

антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибальная микседема, акропатия; см. табл. 1) [33]. Существует очень небольшая доля пациентов с ОГ (примерно 1–2%), у которых нет клинически выраженной дисфункции щитовидной железы, но присутствуют субклинические признаки ее аутоиммунного поражения в виде циркулирующих антитиреоидных аутоантител, особенно к рецептору ТТГ, или снижение уровня ТТГ в сыворотке крови [34, 35]. В некоторых случаях эутиреоидная орбитопатия (рис. 2) является ранним признаком болезни Грейвса, а гипертиреоз возникает позже, обычно в течение 1 года после появления ОГ [36]. В других случаях орбитальное заболевание может оставаться изолированным [34, 35] и редко бывает односторонним. Клинически ОГ характеризуется проптозом, воспалением, затрагивающим веки и конъюнктиву, гипертрофией экстраокулярных мышц с последующим снижением подвижности глаза и диплопией, а в наиболее тяжелых случаях – сдавлением зрительных нервов со снижением остроты зрения [34].

Орбитальная ксантогранулема, как правило, сопряжена с гематологической патологией. Это редко встречающаяся нелангергансовая форма гистиоцитоза, которая получила название болезни Эрдгейма–Честера (БЭЧ; см. табл. 1) [16, 37]. Она чаще всего развивается у мужчин среднего возраста [37]. Около половины пациентов имеют внескелетные проявления, включая орбитальную инфильтрацию, которая встречается примерно в 30% случаев [37, 38]. В клинической картине наблюдаются двусторонний экзофтальм, ксантелазмы и офтальмоплегия, сопровождающиеся сдавлением зрительного нерва, приводящим к потере зрения [37, 39]. Рентгенологические исследования показывают увеличение глазничных мышц и слезных желез и инфильтрацию ретроорбитальной жировой клетчатки [37]. Диагноз БЭЧ подтверждается результатами гистологического исследования при выявлении ксантоматозной гранулемы, состоящей из пенистых гистиоцитов, с признаками воспаления, гигантских клеток Тучона и фиброза [40]. При иммуногистохимическом исследовании обычно обнаруживаются CD68+ клетки. Данные остеосцинтиграфии являются почти патогномоничными, поскольку болезнь преимущественно поражает длинные трубчатые кости нижних и верхних конечностей (около 90% всех описанных наблюдений) [41]. Симметричное накопление радиофармпрепарата в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального костного обмена [41–43]. При рентгенографии измененные кости выглядят уплотненными в результате выраженного симметричного двусто-

ронного остеосклероза надкостницы [37, 44]. Также характерны такие признаки, как «волосатая почка», «обложенная» аорта, выявляемые при КТ [45, 46].

В дифференциальную диагностику поражения орбиты с воспалением и некрозом необходимо включать *инфекции* (см. табл. 1), которые верифицируют с помощью гистохимического окрашивания (по Цилю–Нильсену на КУМ, реактивом Шиффа на грибковые гифы), посевов и молекулярных тестов (например, полимеразной цепной реакции, ПЦР) [47]. Среди внелегочных форм туберкулеза поражение глаз и орбиты занимает 2–3-е место и чаще наблюдается у пациентов 25–59 лет [48]. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением с преобладанием смешанного и экссудативного типов воспаления переднего отрезка глаза (конъюнктив, склера) и орбиты (туберкулемы орбиты и периостит) с развитием ранних и поздних осложнений [48, 49]. Диагностика туберкулеза органа зрения вызывает большие затруднения в связи с разнообразием его клинических форм. Кроме того, при генерализации процесса специфическое лечение может быть недостаточно эффективным.

Микоз орбиты чаще всего развивается вследствие инфекции, вызванной представителями отряда *Mucorales*, — это глубокий микоз (мукомикоз), обусловленный зигомицетами, развивающийся преимущественно у пациентов с сахарным диабетом и у лиц с ослабленным иммунитетом [50]. Для него характерна быстрая ангиоинвазия возбудителя, что способствует формированию сосудистого тромбоза с образованием некрозов тканей, а также гематогенной и лимфогенной диссеминации инфекционного агента. Грибковая инфекция подтверждается при посеве, серологическом и гистологическом исследованиях [47]. Подозрение на присутствие *Mucorales* требует срочного вмешательства из-за быстропрогрессирующего и деструктивного характера болезни [51]. Отсроченное начало терапии связано с высокой смертностью.

Известно, что у ВИЧ-инфицированных больных часто выявляется сразу несколько инфекций, в том числе оппортунистических, при этом может наблюдаться и поражение органа зрения [52, 53]. Изменения со стороны глаз, обнаруживаемые у 75% инфицированных, как правило, не имеют специфической картины и проявляются на стадии вторичных заболеваний. В ряде случаев офтальмологические симптомы являются первыми признаками самой инфекции, а также ее тяжелых осложнений [54]. Однако на стадии СПИДа глазные заболевания (увеит, кератит, конъюнктивальные геморрагии, сосудистые нарушения сетчатки) протекают длительно, с частыми рецидивами [53, 54].

От 5 до 10% орбитопатий встречается при *новообразованиях*, половина из них — лимфомы [55], которые необходимо исключать у пожилых пациентов с системными проявлениями. На момент установления диагноза в 60% случаев выявляется локализованная форма, которая обычно трансформируется в системную лимфому в течение 5 лет [55]. В четверти случаев орбитальная лимфома бывает двусторонней [55]. Типичными симптомами являются проптоз, диплопия,



Рис. 3. Больная Н, 42 лет, идиопатический миозит круговой мышцы глаза
Fig. 3. Patient N., 42 years old, idiopathic myositis of the orbicular muscle of the eye

иногда с блефароптозом и псевдотумором орбиты. Биопсия орбиты имеет первостепенное значение для правильной диагностики [55].

Доброкачественные опухоли или кисты, например мукоцеле, тератома, как правило, представляют собой безболезненные массы, которые растут довольно медленно [56]. На фоне вторичных воспалительных реакций может возникать местная гранулематозно-тканевая реакция, приводящая к выраженным реактивным изменениям и остеолиту в области костных структур орбиты [56].

Псевдотумор орбиты, или идиопатическое воспаление орбиты (ИВО), — доброкачественное заболевание, возникающее без видимой причины [57, 58]. Заболеваемость достигает пика между четвертым и пятым десятилетиями жизни, в 10% случаев ИВО наблюдается у детей, частота его одинакова у мужчин и женщин [57, 59]. В трети случаев диагноз ИВО не удается подтвердить. Заболевание чаще бывает односторонним, хотя 10–20% случаев составляют двусторонние формы [52, 57, 59]. Наблюдается прогрессирующее увеличение размеров экстраокулярных мышц, орбитальной жировой клетчатки и слезных желез. Выраженный фиброз может возникнуть на более поздней стадии, что приводит к неподвижности орбитальных структур [57]. При цитологическом исследовании воспалительная псевдоопухоль имеет признаки хронического воспалительного инфильтрата, состоящего в основном из малых зрелых лимфоцитов (преимущественно Т-клеток), плазматических клеток, нейтрофилов, эозинофилов, иногда из гистиоцитов и макрофагов [57–59]. В отличие от ГПА, при ИВО костные деструкции и АНЦА не выявляются [59] (см. табл. 1).

Идиопатический миозит глаза (орбиты, ИМГ) является диагнозом исключения, который может быть установлен при отсутствии системных и локальных заболеваний, способных вызвать воспалительный процесс в орбите [60, 61]. ИМГ обычно носит односторонний характер, но в 26% случаев может быть и двусторонним. Заболевание проявляется периорбитальным отеком (75%), покраснением глаз (48%), экзофтальмом (32–79%), птозом (25%), хемозом (18–42%), ограничением подвижности экстраокулярных мышц (31–61%) и оптической невропатией (7%) [60, 61]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль (24–69%), асимметрию лица, птоз (рис. 3), двоение (31%) и другие нарушения зрительных функций. Гистологическая картина ИМГ характеризуется клеточным инфильтратом, состоящим преимущественно из зрелых лимфоцитов, изменениями соединительной ткани по типу отека, фиброза или склероза, периваскулитом и другими изменениями структур орбиты, вовлеченных в воспалительный процесс [61].

Дифференциальная диагностика поражения органа слуха

Поражение органа слуха может быть первым и единственным признаком ГПА. У 15% пациентов ранняя диагностика этой патологии затруднена из-за множества симптомов, отсутствия АНЦА и неясных гистологических проявлений [62]. Согласно новым классификационным критериям ГПА ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (Eu-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 2. Дифференциальная диагностика поражений органа слуха
Table 2. Differential diagnosis of ear involvement

Показатель	Локальная форма ГПА	Туберкулез	Инфекционные заболевания	Эозинофильный средний отит	Новообразования
Системные проявления	Только при переходе в генерализованную форму	Да	Да	Нет	Да
АНЦА	+/-	+/-	+/-	-	+/-
Диаскинтест, квантифероновый тест	-	+	-	-	-
Гистологическая характеристика	Неказеирующая гранулема, инфильтрация нейтрофилами, в трети случаев васкулит	Гранулема с казеозным некрозом	Инфильтрация нейтрофилами	Инфильтрация эозинофилами	Элементы опухолевого роста
Ответ на АБТ	Нет	Нет	Да	Нет	Нет

Примечание. АБТ — антибиотикотерапия.

ropean Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [63], поражение ушных раковин и кондуктивная или нейросенсорная тугоухость имеют диагностическую значимость, которая оценивается соответственно 2 и 1 баллами, и высокую специфичность (95% доверительный интервал, ДИ 89–97%) и чувствительностью (95% ДИ 89–97%). Отсроченная диагностика и несвоевременное лечение могут стать причиной прогрессирования заболевания и таких тяжелых его последствий, как паралич лицевого нерва, гипертрофический панимонит, полная глухота и субарахноидальное кровоизлияние, приводящее к смерти [62]. Считается, что развитие среднего отита связано либо с первичным поражением полости и придаточных пазух носа с дисфункцией евстахиевой трубы, либо с прямым поражением среднего уха некротизирующей гранулемой [64, 65]. Вторая группа симптомов обусловлена вовлечением внутреннего уха и представлена нейросенсорной тугоухостью, которая часто сопровождается шумом в ушах или головокружением [65]. Т. Мур и соавт. [66] сообщили о случаях наружного отита с атипичным течением. Паралич лицевого нерва, обычно вызванный воспалением в полости среднего уха, встречается редко (у 8–10% пациентов) [65, 67]. Скрытый мастоидит является нечастым субклиническим осложнением острого или хронического среднего отита. Симптомы, вызванные постоянным воспалением в воздушных клетках сосцевидного отростка, включают боль, глубоко локализованную в среднем ухе и ретроаурикулярной области, кондуктивную потерю слуха и повторяющиеся эпизоды лихорадки. У большинства пациентов отоскопические изменения не выявляются или наблюдается только утолщение барабанной перепонки. Такой малосимптомный характер заболевания часто задерживает правильную диагностику. Отсутствие терапии мастоидита может привести к другим осложнениям, в том числе к параличу лицевого нерва [68]. Дифференциальная диагностика сложна и часто требует многочисленных консультаций и обследований, прежде чем будет установлен соответствующий диагноз.

При острых инфекциях первым шагом является мириготомия, за которой, при отсутствии клинического улучшения, следует антромастоидэктомия. Большинство авторов предполагают, что биопсия, которая, согласно рекомендациям [63], является основой для установления диагноза, может не дать однозначного ответа в случаях локализованного заболевания [62, 69]. Полость среднего уха и сосцевидный

отросток, по данным биопсии, у большинства пациентов облитерированы гранулематозной тканью. К.О. Devaney и соавт. [69] наблюдали типичную картину ГПА только в 25–33% образцов, взятых из среднего уха. Как правило, при гистологическом исследовании определяются неспецифические воспалительные клеточные инфильтраты и некротические ткани без васкулита [62], выявление признаков васкулита затруднено ввиду обширного некроза и выраженного воспаления тканей [70]. Вместе с тем слизистая оболочка среднего уха и сосцевидный отросток имеют небольшое количество кровеносных сосудов, что может объяснять отсутствие проявлений васкулита в биоптате среднего уха и сосцевидного отростка. Наличие гранулематозного воспаления требует исключения туберкулеза с использованием Диаскинтеста, квантифероновых теста и КТ органов грудной клетки. Более высокая частота истинно положительных результатов отмечается при биопсии полости носа и придаточных пазух носа [71]. Всем пациентам с клинической картиной скрытого мастоидита и параличом лицевого нерва показаны определение уровня АНЦА, а также КТ или МРТ головы и шеи [62].

Дифференциальная диагностика включает заболевания, вызывающие рефрактерный средний отит: холестеатому среднего уха, холестеиноую гранулему, эозинофильный средний отит, туберкулез, новообразования (злокачественная опухоль, воспалительная миофибробластическая опухоль и т. д.) и аутоиммунные заболевания, отличные от АНЦА-ассоциированных васкулитов (синдром Когана, узелковый полиартериит, IgG4-C3; табл. 2).

Терапия локальной формы ГПА

В настоящее время терапия локальной формы ГПА представляет определенные трудности, так как отсутствует единый протокол ведения пациентов и лечение проводится большей частью эмпирически, с учетом активности и тяжести проявлений заболевания. В 2021 г. ACR совместно с Фондом васкулитов (Vasculitis Foundation) представили обновленные рекомендации по лечению пациентов с АНЦА-связанными васкулитами [72], в которых важное место отводится применению генно-инженерных биологических препаратов. При отсутствии угрозы для жизни и поражения жизненно важных органов лечение глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с метотрексатом в дозе 25 мг/нед рекомендуется предпочесть назначению циклофосфамида (ЦФ), микофенолата

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

мофетила, азатиоприна и ритуксимаба (РТМ) [72]. Пациентам с воспалительными изменениями и/или объемными образованиями в носоглотке, органах слуха и зрения при ГПА в первую очередь рекомендована иммуносупрессивная терапия [73, 74]. J.U. Holle и соавт. [75] у 41% пациентов с поражением орбиты наблюдали прогрессирование процесса, несмотря на сочетанное лечение ГК и ЦФ, что потребовало присоединения РТМ. Гранулематозные изменения, которые преобладают при локальной форме, ассоциируются с более высокой частотой деструктивных повреждений (перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, тяжелый пансинусит с распространением гранулематозной ткани в орбиту) и возможным развитием прогностически неблагоприятных осложнений, таких как острая дыхательная недостаточность из-за подскладочного стеноза или потеря зрения вследствие орбитальной гранулемы [75]. При таких активных воспалительных изменениях и/или рефрактерном течении локальной формы целесообразна иммуносупрессивная терапия, обычно включающая ГК и РТМ или ЦФ. По данным наблюдательного исследования [76], индукционная терапия ЦФ была эффективной у 4 из 6 пациентов

с эндобронхиальным стенозом и у 1 из 7 больных с подскладочным стенозом гортани; в свою очередь, в результате лечения РТМ ремиссии достигли 3 из 4 пациентов с подскладочным стенозом гортани. Несомненно необходимость дальнейшего изучения эффективности и переносимости РТМ у данной категории больных.

Заключение

Таким образом, локальная форма ГПА характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Иногда она имеет быстропрогрессирующее и молниеносное течение, поэтому ранняя диагностика может улучшить прогноз у таких пациентов. Безусловно, данная патология представляет собой мультидисциплинарную проблему и может встретиться в практике клиницистов различных специальностей (интернистов, отоларингологов, окулистов, инфекционистов и др.). Дифференциальная диагностика заболевания требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Исмаилова ДС, Новиков ПИ, Груша ЯО, и др. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией. *Терапевтический архив*. 2017; 89(5):69-73.
- Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YaO, et al. The frequency of ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and their relationship to systemic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5): 69-73. (In Russ.).
- Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Sep;256(9):1751-6. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9.
- Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):875-82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382.
- Груша ЯО, Исмаилова ДС, Абрамова ЮВ. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). *Терапевтический архив*. 2015; 87(12):111-6. doi: 10.17116/terarkh20158712111-116.
- Grusha YaO, Ismailova DS, Novikov PI, Abramova YuV. Ophthalmologic manifestation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):111-6. (In Russ.).
- Watkins AS, Kempen JH, Choi D, et al. Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2009 Dec 12; 3(1):12-9. doi: 10.1007/s12177-009-9044-4.
- Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Apr;42(5):507-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.08.003.
- Tan LT, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1304-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.003.
- Jiang B, Zhao YY, Wei SH. Granulomatosis with polyangiitis: the relationship between ocular and nasal disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Apr;21(2):115-8. doi: 10.3109/09273948.2012.747618.
- Soheilian M, Bagheri A, Aletaha M. Dacryoadenitis as the earliest presenting manifestation of systemic Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmol*. 2002 May-Jun;12(3):241-3. doi: 10.1177/112067210201200313.
- Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, et al. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. 2005 Apr;89(4):493-7. doi: 10.1136/bjo.2004.050039.
- Isa H, Lightman S, Luthert PJ, et al. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(7):684-9. Epub 2012 Sep 5.
- Lopes Cacola, Morais SA, Carvalho R, Moco R. Bilateral dacryoadenitis as initial presentation of a locally aggressive and unresponsive limited form of orbital granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep*. 2016 May 11;2016:bcr2015214099. doi: 10.1136/bcr-2015-214099.
- Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-9:94-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.028. Epub 2014 Jan 29.
- Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 1992 Jan;99(1):120-4. doi: 10.1016/s0161-6420(92)32028-7.
- Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med*. 1992 Jun;83(302):427-38.
- Marino M, Ionni I, Lanzolla G, et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest*. 2020 Apr; 43(4):401-11. doi: 10.1007/s40618-019-01141-3.
- Rubin PA, Foster CS. Etiology and management of idiopathic orbital inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):1041-3. doi: 10.1016/j.ajo.2004.09.032.
- Salah S, Abad S, Monnet D, Brezin AP. Sarcoidosis. *J Fr Ophthalmol*. 2018 Dec;41(10): e451-e467. doi: 10.1016/j.jfo.2018.10.002.
- Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2000 Jan;84(1):110-6. doi: 10.1136/bjo.84.1.110.
- Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):62-72.
- Vasil'ev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, et al. Differential diagnosis of rheumatic diseases

- and blood cancers involving the nasal cavity and accessory sinuses. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2014;86(5):62-72. (In Russ.).
21. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3300-3. doi: 10.1001/jama.289.24.3300.
 22. Lynch JP 3rd. Neurosarcoidosis: how good are the diagnostic tests? *J Neuroophthalmol*. 2003 Sep;23(3):187-9. doi: 10.1097/00041327-200309000-00001.
 23. White ES, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving multiple systems: diagnostic and therapeutic challenges. *Chest*. 2001 May;119(5):1593-7. doi: 10.1378/chest.119.5.1593.
 24. Hu X, Zou L, Wang S, et al. Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Sep 30;12(10):1400. doi: 10.3390/biom12101400.
 25. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3061-7. doi: 10.1002/art.34593.
 26. Derzko-Dzulynsky L. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Nov;28(6):617-22. doi: 10.1097/ICU.0000000000000427.
 27. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol*. 2007 Apr;31(4):643-5. doi: 10.1097/01.pas.0000213445.08902.11.
 28. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int*. 2008 Aug;58(8):465-70. doi: 10.1111/j.1440-1827.2008.02257.x.
 29. Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H. Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol*. 2010 May;128(5):577-84. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.45.
 30. Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, et al. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch Ophthalmol*. 2011 Apr;129(4):421-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.16.
 31. Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T, Hughes GC. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12:693192. doi: 10.3389/fimmu.2021.693192.
 32. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120.
 33. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022 Nov;292(5):692-716. doi: 10.1111/joim.13524.
 34. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
 35. Leo M, Menconi F, Rocchi R, et al. Role of the underlying thyroid disease on the phenotype of Graves' orbitopathy in a tertiary referral center. *Thyroid*. 2015 Mar;25(3):347-51. doi: 10.1089/thy.2014.0475.
 36. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 Apr;120(4):473-8. doi: 10.1530/acta.0.1200473.
 37. Haroche J, Gueniche Y, Galanaud D, et al. Erdheim-Chester disease: look it in the eye. An orbital magnetic resonance imaging study. *Haematologica*. 2022 Nov 1;107(11):2667-74. doi: 10.3324/haematol.2021.280510.
 38. Drier A, Haroche J, Savatovsky J, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology*. 2010 May;255(2):586-94. doi: 10.1148/radiol.10090320.
 39. Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L, et al. Bilateral orbital Erdheim-Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 2012 Jul;32(7):2209-13. doi: 10.1007/s00296-011-1998-4.
 40. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, et al. The histopathology of Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol*. 2018 Apr;31(4):581-97. doi: 10.1038/modpathol.2017.160.
 41. Крылов АС, Долгушин МБ, Рыжков АД и др. Болезнь Эрдейма-Честера. Обзор литературы и клинический случай. *Онкогематология* 2020;15(2):61-75. [Krylov AS, Dolgushin MB, Ryzhkov AD, et al. Erdheim-Chester disease. Literature review and clinical case. *Onkogematologiya*. 2020;15(2):61-75. (In Russ.).]
 42. Ambrosini V, Savelli F, Merli E, et al. F-18 FDG PET/CT detects muscle involvement in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med*. 2012 Feb;37(2):196-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823e9d54.
 43. Sabino D, do Vale RHB, Duarte PS, et al. Complementary findings on 18F-FDG PET/CT and 18F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim-Chester disease. *Radiol Bras*. 2017 May-Jun;50(3):202-3. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
 44. Dion E, Graef C, Miquel A, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):632-9. doi: 10.1148/radiol.2382041525.
 45. Kraniotis P, Daoussis D. Periaortitis, hairy kidneys and bone lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2118. doi: 10.1093/rheumatology/kew331.
 46. Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1550-3.
 47. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
 48. Betzler BK, Gunasekaran DV, Kempen J, et al. The Historical Evolution of Ocular Tuberculosis: Past, Present, and Future. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022 Apr 3;30(3):593-599. doi: 10.1080/09273948.2021.1992446.
 49. Uehara F, Ohba N. Diagnostic imaging in patients with orbital cellulitis and inflammatory pseudotumor. *Int Ophthalmol Clin*. 2002 Winter;42(1):133-42. doi: 10.1097/00004397-200201000-00017.
 50. Montone KT. Infectious diseases of the head and neck: a review. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jul;128(1):35-67. doi: 10.1309/6BBT12WGNK77N4EH.
 51. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):503-9. doi: 10.1086/590004.
 52. Сокол ЕВ, Торгашина АВ, Чальцев БД и др. Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога. *Современная ревматология*. 2021;15(6):33-40. [Sokol EV, Torgashina AV, Chaltsev BD, et al. Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):33-40. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-33-40.
 53. Хижняк ТВ, Астахов ЮС, Рахманова АГ. Структура заболеваний глаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. *Офтальмологические ведомости*. 2009;(2):15-9. [Khizhnyak TV, Astakhov YuS, Rakhmanova AG. Structure of eye diseases depending on the stage of HIV infection. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009;(2):15-9. (In Russ.).]
 54. Butler NJ, Thorne JE. Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Nov;23(6):517-22. doi: 10.1097/ICU.0b013e328358ba85.
 55. Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jan-Feb;64(1):45-66. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.002.
 56. Kissner U, Heichel J, Gliem A. Rare Disease-

- ses of the Orbit. *Laryngorhinootologie*. 2021 Apr;100(S 01):S1-S79. doi: 10.1055/a-1384-4641.
57. Yesiltas YS, Gündüz AK. Idiopathic Orbital Inflammation: Review of Literature and New Advances. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;25(2):71-80. doi: 10.4103/meajo.MEJO_44_18.
58. Patnana M, Sevrakov AB, Elsayes KM, et al. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):W217-27. doi: 10.2214/AJR.11.7288.
59. Ding ZX, Lip G, Chong V. Idiopathic orbital pseudotumour. *Clin Radiol*. 2011 Sep;66(9):886-92. doi: 10.1016/j.crad.2011.03.018.
60. Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome. *Arch Ophthalmol*. 2003 Apr;121(4):491-9. doi: 10.1001/archophth.121.4.491.
61. Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, et al; Expert Panel of the Orbital Society. Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jul 1;135(7):769-76. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1581.
62. Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, et al. Clinical characteristics, the diagnostic criteria and management recommendation of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) proposed by Japan Otolological Society. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Feb;48(1):2-14. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.00.
63. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):393-9. doi: 10.1002/art.41986.
64. Goderis J, de Schepper S, Vannieuwenhuysse P, Schmelzer B. Wegener granulomatosis as possible cause of vertigo: case report and review. *B-ENT*. 2015;11(1):67-72.
65. Yoshida N, Iino Y. Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Allergol Int*. 2014;63(4):523-32. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0774.
66. Mur T, Ghraib M, Khurana JS, Roehm PC. Granulomatosis with polyangiitis presenting with bilateral hearing loss and facial paresis. *OTO Open*. 2019 Jan 25;3(1):2473974X18818791. doi: 10.1177/2473974X18818791. eCollection 2019 Jan-Mar.
67. MacDonald AS, Santa Maria PL. Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial nerve palsy and limited to the head and neck. *Journal of Case Reports in Medicine*. 2013;1(2):1-4. doi:10.4303/jcrm/235697
68. Voudouris C, Psarommatis I, Nikas I, et al. Pediatric masked mastoiditis associated with multiple intracranial complications. *Case Rep Otolaryngol*. 2015;2015:897239. doi: 10.1155/2015C.
69. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol*. 1990 Jun;14(6):555-64. doi: 10.1097/0000478-199006000-00006.
70. Kukushev G, Kalinova D, Sheytanov I, Rashkov R. Two clinical cases of granulomatosis with polyangiitis with isolated otitis media and mastoiditis. *Reumatologia*. 2017;55(5):256-60. doi: 10.5114/reum.2017.71643. Epub 2017 Oct 28.
71. Knopf A, Chaker A, Stark T, et al. Clinical aspects of granulomatosis with polyangiitis affecting the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jan;272(1):185-93. doi: 10.1007/s00405-014-2973-y. Epub 2014 Mar 9.
72. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
73. Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, et al. Long-term outcomes of rituximab therapy in ocular granulomatosis with polyangiitis: Impact on localized and nonlocalized disease. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1262-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.016. Epub 2015 Mar 4.
74. Durel CA, Hot A, Trefond L, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: Data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9):1565-73. doi: 10.1093/rheumatology/kez071.
75. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1934-9. doi: 10.1136/ard.2010.130203.
76. Girard C, Charles P, Terrier B, et al. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A report on 26 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1088. doi: 10.1097/MD.0000000000001088.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.11.2022/12.01.2023/15.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Государственного задания по теме №1021051402790-6.

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

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051402790-6.

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

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

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

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья?

Гордеев А.В.^{1,2}, Олюнин Ю.А.¹, Галушко Е.А.¹, Зоткин Е.Г.¹, Лиля А.М.^{1,3}

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

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Проблема коморбидности широко обсуждается в современной медицинской литературе. Особенно интересна ее роль при ревматических заболеваниях в связи с их многофакторностью и вовлечением обширного спектра патогенетических механизмов. Многие годы исследователи по всему миру отмечают корреляции между наличием активных аутоиммунных нарушений и осложненным течением сердечно-сосудистых заболеваний. Более глубокое понимание патогенетических механизмов на современном этапе развития ревматологии позволяет по-новому взглянуть на связь между атеросклерозом и ревматоидным артритом. Разработанное в последние годы определение мультиморбидности и результаты недавних научных исследований могут способствовать более корректному выбору тактики ведения пациентов при сочетании этих двух заболеваний.

Ключевые слова: коморбидность; мультиморбидность; ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; аутоиммунитет; аутовоспаление.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22

Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends?

Gordeev A.V.^{1,2}, Olyunin Yu.A.¹, Galushko E.A.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²19, Marshala Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The problem of comorbidity is widely discussed in modern medical literature. Its role in rheumatic diseases is of particular interest due to their multifactorial nature and the involvement of a wide range of pathogenetic mechanisms. For many years, researchers around the world have noted correlations between the presence of active autoimmune disorders and the complicated course of cardiovascular diseases. A deeper understanding of the pathogenetic mechanisms at the present stage of development of rheumatology allows us to take a fresh look at the relationship between atherosclerosis and rheumatoid arthritis. The definition of multimorbidity developed in recent years and the results of recent scientific studies may contribute to a more correct choice of tactics for managing patients with a combination of these two diseases.

Keywords: comorbidity; multimorbidity; rheumatoid arthritis; cardiovascular diseases; atherosclerosis; autoimmunity; autoinflammation.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, Zotkin EG, Lila AM. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, обусловленное множеством разнообразных патофизиологических механизмов, охватывающих систему врожденного и приобретенного иммунитета. РА характеризуется выраженным системным воспалением, способствующим возникновению истинных коморбидных заболеваний (ятрогении и вторичный амилоидоз), а также, безусловно, более

тяжелому течению сопутствующей патологии. Распространенность РА существенно варьируется в разных географических зонах, причем наиболее высокие показатели отмечаются среди городского населения развитых стран [1]. Недавний метаанализ, в котором обобщены данные, полученные в 41 стране мира, показал, что общая распространенность РА в 1986–2014 г. составляла около 0,46% [2]. С 1990 по 2017 г. стандартизированная по возрасту распространенность РА возросла на 7,4%, а заболеваемость — на 8,2%, что привело

к увеличению числа лет, прожитых с инвалидностью, связанных с РА, с 0,24 до 0,31% от общего числа лет, прожитых с инвалидностью в мире [1]. При этом наблюдалось сокращение числа больных серопозитивным и увеличение числа больных серонегативным РА. Заболеваемость РА в России за 2015–2016 гг. достигала 27,2 случая на 100 тыс. [3].

Считается, что развитие РА связано с наличием наследственной предрасположенности, которая может проявиться при воздействии соответствующих факторов окружающей среды, индуцирующих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, что, в свою очередь, приводит к развитию хронического аутоиммунного воспаления. Генетические факторы не только определяют предрасположенность к заболеванию, но и в значительной мере влияют на тяжесть и скорость прогрессирования РА. Наиболее значимые для РА аллели относятся ко II классу большого комплекса гистосовместимости. Общий эпигот (ОЭ), связанный с риском развития РА, обнаружен в третьем гипервариабельном регионе DR β -цепи. Наиболее значимыми факторами риска считаются DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 и DRB*1402. Свыше 90% больных РА являются носителями как минимум одного из этих вариантов [4]. Вероятно, данные аллели могут повышать риск развития РА вследствие взаимодействия с артритогенными антигенами, такими как цитруллинированные белки.

В эпидемиологических исследованиях показано, что патогенным стимулом, запускающим хронический аутоиммунный процесс при РА, может стать курение, причем степень риска напрямую связана с его продолжительностью и количеством выкуренных сигарет. Риск резко возрастает при сочетании курения и соответствующих генетических факторов. Носительство содержащих ОЭ HLA-аллелей увеличивает вероятность возникновения РА в 4–6 раз, а в сочетании с курением — в 20–40 раз [5]. По-видимому, у людей, имеющих такие аллели, презентация цитруллинированных пептидов может осуществляться более эффективно, что благоприятствует выработке антител к цитруллинированным белкам (АЦБ). Их появление может быть обусловлено уникальными свойствами связывающей зоны ассоциированных с РА HLA-DR-аллелей и дефектом клеточной регуляции, что способствует развитию аутоиммунного процесса. Возможно обнаружение АЦБ за несколько лет до появления клинических симптомов заболевания. Их уровень в сыворотке со временем нарастает и достигает максимума к дебюту РА. Одновременно в крови отмечается увеличение содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов, которое считается признаком развития системного воспалительного процесса [6].

После начала заболевания находящиеся в суставе аутоантитела могут связывать антиген, фиксировать комплемент и запускать каскад изменений, ведущих к активации резидентных клеток, увеличению миграции клеток врожденного и приобретенного иммунитета, активации стромальных клеток [6]. Это, в свою очередь, приводит к повышению выработки цитокинов и хемокинов с формированием *самоподдерживающегося аутоиммунного процесса*.

Поражение опорно-двигательного аппарата может вызывать серьезную функциональную недостаточность и ухудшение качества жизни больных. Развитие хронического воспаления при РА связано также со значительным сокращением продолжительности жизни. Существует несколько факторов, определяющих разрыв показателей смертности у пациентов с РА и в общей популяции. Так, РА сопровождается повы-

шением риска формирования/прогрессирования серьезной коморбидной патологии, способной существенно ухудшать прогноз основного заболевания, причем пациенты с РА зачастую не получают оптимальной профилактической терапии (как первичной, так и вторичной). Кроме того, ассоциированное с РА системное воспаление и дисфункция иммунной системы могут существенно усугублять прогрессирование коморбидных и сопутствующих состояний/нарушений и приводить к увеличению связанной с ними летальности [7].

В 1990–2017 гг. в странах Западной Европы, в ряде стран азиатско-тихоокеанского региона и юга Латинской Америки наблюдалось снижение стандартизированной по возрасту смертности от РА и других скелетно-мышечных заболеваний [8]. В то же время в странах Центральной Азии, Восточной Европы и тропической зоны Латинской Америки прослеживалась обратная тенденция. Однако, несмотря на значительное снижение смертности больных РА, такой важный индекс, как «*разрыв показателей*» общей и «кардиальной» смертности при РА и в популяции в целом, практически не изменился, поскольку оба показателя в обеих популяциях снижались *параллельно* и одинаковыми темпами [9–11].

Прогноз при РА определяется не столько хроническим артритом, сколько сопутствующими заболеваниями, особое место среди которых занимает почечная и кардиоваскулярная патология, связанная с атеросклерозом. В метаанализе проспективных исследований было показано, что риск кардиоваскулярной летальности у больных РА на 48% выше, чем в общей популяции [12].

Высокая смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА не в последнюю очередь вызвана с ускоренным прогрессированием атеросклероза, развитием хронической сердечно-сосудистой недостаточности и формированием так называемого ренокардиального континуума [13]. Ю.Н. Горбунова и соавт. [14], которые анализировали *кардиоваскулярный риск* у больных, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», сообщают, что кардиальная патология была основной причиной летальности у 40% больных РА.

Оценка смертности от болезней костно-мышечной системы (БКМС) в Тульской области по первоначальной и множественным причинам показала, что наиболее частой первоначальной причиной смерти от БКМС был остеопороз, второе место занимали воспалительные заболевания суставов (25 из 29 случаев — РА), третье — системные поражения соединительной ткани. Среди конкурирующих причин смерти на первом, втором и третьем местах по частоте стояли соответственно болезни органов дыхания, интоксикации и болезни системы кровообращения [15]. При анализе выявленных при аутопсии причин смерти (2008–2016 гг.), историй болезни (1995–1999 гг.), баз данных (2001–2016 гг.) больных РА установлено, что основной причиной смерти была хроническая почечная недостаточность, другими словами — хроническая болезнь почек (ХБП), не связанная с РА-специфическим или амилоидным поражением почек. Наиболее частой находкой оказалась ишемическая (атеросклеротическая) нефропатия [15].

Особенность атеросклероза, развивающегося при РА, — множественное поражение коронарных артерий, ранние рецидивы острого коронарного синдрома, повышенная летальность после первого инфаркта миокарда (ИМ), высокая частота бессимптомного ИМ [16, 17]. Для РА характерна

значительная частота выраженных признаков воспаления сосудистой стенки и нестабильных бляшек, которые могут служить субстратом субклинически протекающего синдрома множественной холестериновой атероземии. Распространенность субклинических атеросклеротических изменений сосудов (увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, кальциноз коронарных артерий) у больных РА достигает 25–45% [18, 19]. Еще до развития или на ранних стадиях РА в 35–50% случаев выявляются маркеры поражения сердечно-сосудистой системы: дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда, выраженность которых нарастает по мере увеличения длительности болезни [20–22]. При этом второй пик начала РА приходится на 64–65 лет, когда повышен риск возникновения кардиоваскулярной патологии.

Ускоренное прогрессирование атеросклероза у больных РА отчасти может быть обусловлено сходством патогенетических механизмов этих двух болезней. В какой-то мере атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток [23]. В патогенезе атеросклероза, как и РА, фундаментальную роль играет активация врожденного и приобретенного иммунитета. У трети больных она приводит к развитию хронического субклинического воспаления, которое является движущей силой прогрессирования атеросклеротического процесса на всех его стадиях: дисфункция эндотелия, модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), образование «пенистых» клеток, апоптоз эндотелиальных клеток, разрыв атеросклеротической бляшки, холестериновая атероземия, атеротромбоз и др. Воспалительный процесс при атеросклерозе сопровождается воспалительной клеточной (преимущественно макрофагальной) инфильтрацией атеросклеротической бляшки, причем ее выраженность соотносится с тяжестью атеросклероза.

Отмечается также увеличение выработки ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также сывороточной концентрации СРБ и интерлейкина (ИЛ) 6. Эти изменения коррелируют с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и развитием ССО, независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [24]. Выделяют несколько факторов, которые могут способствовать увеличению частоты и тяжести ССО у больных РА [25]: повышение продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1 β , ИЛ6, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , усиление адгезии активированных нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, дальнейшая активация тромбоцитов нейтрофилами и моноцитами, активация сосудистого эндотелия PAR1 адгезивными нейтрофилами и макрофагами, хроническое субклиническое воспаление, влияние нейтрофилов на активированные тромбоциты с внутрисосудистым формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), поддерживающих воспаление.

Однако само по себе наличие хронического аутоиммунного воспаления не является достаточным условием для развития атеросклероза. В геномных исследованиях были получены доказательства генетической предрасположенности к возникновению ССО. Повышение кардиоваскулярного риска при РА может быть связано с генетическими полиморфизмами, такими как rs 1746048 вариант CXCL12 гена 10 хромосомы

10q 11.21, rs 662 вариант гена параоксоназы 1, rs1024611 полиморфизм 2518A/G промотора гена моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и др. [26–28]. Кроме того, описан полиморфизм гена ИЛ19 rs17581834(T), в 3 раза увеличивающий риск ССО [29].

Помимо хронического воспалительного процесса и наследственной предрасположенности, вероятность возникновения кардиоваскулярной патологии при РА в значительной мере зависит от наличия **традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)**. При обследовании 563 больных РА было отмечено, что при наличии ССЗ у них наблюдалось повышение частоты традиционных факторов риска: артериальной гипертензии, сахарного диабета и увеличение индекса массы тела [30]. Возрастание кардиоваскулярного риска при РА может быть связано также с дислипидемией, курением, малоподвижным образом жизни, отягощенной по ССЗ наследственностью, менопаузой [31]. Наряду с этими факторами в формировании предрасположенности к ССЗ заметную роль играет патология почек (даже скрытая), являющаяся одним из ключевых компонентов кардиоренального континуума, существование которого давно и убедительно доказано в ряде исследований [13].

Тесная связь между хроническим артритом и атеросклерозом проявляется не только в повышении частоты ССЗ у больных РА, но и в уменьшении их тяжести под влиянием противоревматической терапии. Активное лечение, направленное на достижение ремиссии РА, существенно замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса и снижает кардиоваскулярный риск [23]. В ряде клинических исследований было убедительно доказано, что метотрексат (MT), который является «золотым» стандартом базисной терапии РА, уменьшает не только воспалительную активность, но и риск возникновения ССО [32, 33]. Однако существует и прямо противоположная точка зрения.

Полученные в исследованиях доказательства участия воспаления в прогрессировании атеросклероза стали основанием для применения противовоспалительных препаратов в лечении этого заболевания. Их эффективность изучалась в двух крупных работах. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CANTOS были включены пациенты ($n=10\,061$), которые перенесли ИМ и у которых уровень СРБ составлял ≥ 2 мг/л [34]. Целью исследования была проверка воспалительной гипотезы развития атеросклероза при ингибировании ИЛ1-зависимого воспаления. Первичной конечной точкой были нелетальный ИМ, нелетальный инсульт и кардиоваскулярная смерть. Четыре группы пациентов получали либо плацебо, либо канакинумаб в дозах 50, 150 и 300 мг каждые 3 мес. К концу исследования частота достижения первичной конечной точки в группе плацебо составила 4,50 случая на 100 человеко-лет; в группе канакинумаба 50 мг – 4,11 случая на 100 человеко-лет (относительный риск, ОР по сравнению с плацебо – 0,93; $p=0,30$); в группе канакинумаба 150 мг – 3,86 случая на 100 человеко-лет (ОР по сравнению с плацебо – 0,85; $p=0,02075$); в группе канакинумаба 300 мг – 3,90 случая на 100 человеко-лет (ОР по сравнению с плацебо был аналогичен таковому в группе канакинумаба 150 мг). Уровень холестерина (ХС) у испытуемых на фоне терапии значительных изменений не претерпел. Эти данные указывают на важную роль ИЛ1-зависимого воспаления в индукции и прогрессировании атеросклероза.

Известно, что кристаллы ХС, как и кристаллы моноурата натрия, могут активировать NLRP3-инфламмасому, стимулируя тем самым синтез ИЛ1 β [35]. Они также запускают образование NETs, которые «готовят» макрофаги к синтезу провоспалительных цитокинов и активируют Th17-тип иммунного ответа. Активация NLRP3-инфламмасы в области атеросклеротического поражения, вероятно всего, происходит посредством воздействия кристаллов ХС, NETs, тканевой гипоксии и локально возникающих турбулентных токов крови [36–39] на LRR-домен NLR с последующей активацией каспазы 1 и нисходящей активацией ИЛ1 β , усилением синтеза ИЛ6 в печени и накоплением СРБ. Наличие таких изменений может подтверждать аутовоспалительную природу атеросклеротического процесса [40].

Параллельно с CANTOS было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CIRT [41], в котором участники получали таблетированный МТ 15–20 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой 1 мг/сут или плацебо. Первичная конечная точка (повторный ИМ, шунтирование, инсульт или смерть) была такой же, как в исследовании CANTOS. Исследование было прекращено в связи с отсутствием влияния МТ на уровень ИЛ1 β , ИЛ6 или СРБ в сравнении с плацебо, при этом первичная конечная точка зафиксирована у 170 больных из группы МТ и у 167 из группы плацебо.

Поскольку аутоиммунное воспаление является важнейшим фактором риска развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза, некоторые авторы считают, что его ускоренное прогрессирование можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА [12]. Однако такая трактовка взаимосвязи ревматоидного воспаления и атеросклероза, на наш взгляд, является слишком упрощенной. Не отрицая патогенетической близости этих двух заболеваний и благоприятного влияния противоревматической терапии РА на кардиоваскулярный риск, хотелось бы все же подчеркнуть, что речь идет *о двух разных нозологиях, которые могут развиваться достаточно автономно и параллельно*. Результаты исследований CANTOS и CIRT позволяют говорить о существенных различиях воспалительного процесса при РА и при атеросклерозе, и эти различия оказывают заметное влияние на восприимчивость имеющихся патологических изменений к проводимой терапии. Так, МТ, с успехом применяемый при РА, не позволял контролировать развитие как самого атеросклероза, так и его кардиальных проявлений. По-видимому, МТ может устранять негативное влияние активности РА, которая ускоряет развитие атеросклероза, но при этом ССЗ способны развиваться независимо от РА. В то же время канакинумаб, который показал весьма скромные результаты при РА [42], обеспечивал существенное улучшение при атеросклерозе.

Большой практический интерес представляет работа Е.В. Удачкиной и соавт. [43], которые наблюдали больных ранним РА, не получавших ранее базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Всем больным назначалась стартовая монотерапия МТ. При недостаточном эффекте через 3 мес к лечению добавляли генно-инженерный биологический препарат. Исходно и после 18 мес терапии проводилось дуплексное сканирование сонных артерий. В исследование было включено 74 пациента с активным РА, у 31 из них через 18 мес достигнута ремиссия. При повторном обследовании у 8 пациентов, не имевших ранее признаков

атеросклероза, зафиксировано появление атеросклеротических бляшек. Кроме того, у 19 больных, у которых определялись признаки атеросклероза на момент включения, выявлено увеличение числа атеросклеротических бляшек. Развитие и прогрессирование атеросклероза происходило несмотря на активную современную противоревматическую терапию («Лечение до достижения цели»). Наступление ремиссии РА и вид терапии не оказывали существенного влияния на прогрессирование атеросклероза. Эта работа наглядно демонстрирует, что активное лечение РА, которое проводится в строгом соответствии с современными рекомендациями с применением самых эффективных препаратов, не позволяет в должной мере контролировать прогрессирование атеросклероза даже на ранней стадии болезни и даже в тех случаях, когда реализована поставленная цель — ремиссия или низкая активность РА.

О.А. Фомичева и соавт. [44] в течение 3 лет наблюдали 124 больных РА с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС). На момент включения в исследование атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены в 77% случаев, атеросклеротическое поражение коронарных артерий — в 7%. За время наблюдения прогрессирование атеросклероза коронарных и/или сонных артерий наблюдалось у 23% больных. При этом факторами риска были курение, отягощенная по ССЗ наследственность и длительность заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов у больных РА с прогрессированием атеросклероза оказались выше. В то же время противоревматическая терапия существенно не влияла на прогрессирование атеросклероза.

Е.В. Герасимова и соавт. [45] при обследовании 63 больных РА с подозрением на ИБС или верифицированной ИБС выявили гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий в 35% случаев. При проведении множественного регрессионного анализа авторы не обнаружили связи стеноза коронарных артерий с возрастом, полом, значением DAS28, СОЭ, уровнем СРБ, ХС, ХС ЛПНП и ХС липопротеинов высокой плотности, а также применением противоревматических препаратов.

Приведенные данные позволяют однозначно утверждать, что сегодня мы не можем расценивать атеросклероз как внесуставное проявление РА. Любая классификация должна в первую очередь отвечать потребностям клинической практики и помогать врачу при выборе тактики ведения больного. Если мы поставим атеросклероз в один ряд с другими проявлениями РА, это затормозит раннее выявление кардиоваскулярных нарушений и своевременное назначение адекватной терапии. Безусловно, снижение кардиоваскулярного риска под влиянием противоревматической терапии — важное достижение. Но какой практический вывод мы отсюда должны сделать? Что нужно лечить РА до достижения цели? А разве это кто-нибудь оспаривает? Это положение содержится во всех современных рекомендациях по лечению РА. Само по себе наличие РА уже служит показанием для проведения такой терапии, и наличие ССЗ не станет основанием для ее усиления. Но мы не вправе ожидать, что лечение, которое обеспечит ремиссию или низкую активность РА, будет столь же эффективным при кардиоваскулярных нарушениях.

Современная классификация РА рассматривает атеросклероз как его осложнение [46]. Такая трактовка, может быть, несколько точнее отражает характер связи между этими двумя заболеваниями, но ее тоже нельзя признать удачной. Осложнение — это признак поздней стадии бо-

лезни, а кардиоваскулярные нарушения зачастую могут предшествовать развитию РА. Нужно учитывать, что второй пик заболеваемости РА приходится на 65 лет и подобная хронология развития этих нозологий по меньшей мере не является редкостью.

При определении тактики ведения больного РА врач обязан помнить, что это заболевание — серьезный фактор риска развития ССЗ. Их своевременное выявление имеет не меньшее значение, чем ранняя диагностика самого РА. Зачастую ССЗ протекают бессимптомно, и первым клиническим проявлением такой патологии при РА может быть летальный исход. Поэтому уже на ранней стадии РА необходимо проводить соответствующее обследование для активного выявления атеросклероза.

Кроме того, при выборе терапии следует исходить из того, что РА и атеросклероз, несмотря на, казалось бы, их тесную связь и сходство ряда патогенетических механизмов, все же являясь автономными заболеваниями и целенаправленное лечение одного из них не позволяет эффективно контролировать другое. И более того, даже достижение стойкой лекарственной клинико-лабораторной ремиссии РА (включая редко достижимую иммунологическую) не избавляет пациента от постоянно сохраняющегося («теющего») ревматоидного воспаления. С практической точки зрения, сочетание РА и атеросклероза целесообразно рассматривать в рамках концепции *мультиморбидности*, согласно которой имеющиеся у пациента болезни не разделяются на «индексную» и сопутствующие, а считаются равноценными. Такой подход к ведению больных при сочетании РА и атеросклероза представляется оптимальным, поскольку эти нозологии сопоставимы по клинической значимости и недостаточное внимание к любой из них может привести к тяжелым последствиям для пациента.

Развитие РА связано с формированием сложного комплекса патологических изменений: поражение опорно-двигательного аппарата, внесуставные проявления, осложнения болезни, неблагоприятные реакции, обусловленные побочным действием медикаментозной терапии, а также повышение восприимчивости к другим заболеваниям, в том числе ССЗ, способствующее возникновению спектра коморбидных нарушений, характер которых может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Связанная с атеросклерозом кардиоваскулярная патология занимает в этом спектре особое место. Результаты исследований показывают, что развитие воспалительного атеросклероза у больных РА — не случайное совпадение. Активный воспалительный процесс вообще и ревматоидный в частности могут совместно благоприятствовать развитию атеросклероза при наличии соответствующего генетического фона.

Вместе с тем пока мы не знаем, влияют ли обуславливающие возникновение атеросклероза генетические факторы на особенности самого РА. Существует мнение, что РА представляет собой не единую нозологию, а синдром, при котором сходные клинические проявления могут быть опосредованы разными патогенетическими механизмами [47]. Исходя из потребностей рутинной клинической практики и данных научных исследований, представляется целесообразным выделить *особого варианта РА, тесно ассоциированного с атеросклерозом*, а следовательно, и с его многочисленными клиническими проявлениями (мультиморбидностью). Назрела необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению данной категории больных с описанием процедуры скрининга для выявления атеросклероза, коррекции имеющихся традиционных и «воспалительных» факторов риска, особенностей медикаментозной терапии ССЗ и РА. Кроме того, серьезный интерес может представлять изучение особенностей развития РА у таких пациентов, в частности эффективности ингибирования ИЛ1 при раннем и рефрактерном РА, ассоциированном с атеросклерозом.

Но уже сегодня рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [48, 49] являются важным шагом, способствующим оптимизации скрининга, оценки и управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с РА. В то же время требуют дальнейшего изучения подходы к стратификации риска, коррекции *модифицируемых* факторов риска и выбору оптимальной иммуномодулирующей терапии РА в контексте *реального контроля* над прогрессированием атеросклероза. Кроме того, необходимо расширение сотрудничества ревматологов с врачами первичного звена, кардиологами и, как становится очевидным, нефрологами. Основой для подобного сотрудничества является близость механизмов возникновения и прогрессирования РА, атеросклероза, ССЗ и ХБП: активация инфламмосомы NLRP3, ИЛ1 и ИЛ6, клональный гемопоэз и клеточное «старение» представляют собой значимую движущую силу системного воспаления и при ССЗ, и при ХБП.

Создание модели кардио-нефро-ревматологической помощи, в которой обязанности координируются между различными специалистами, позволит улучшить соблюдение текущих рекомендаций по лечению указанных состояний. Примером подобной успешной кооперации служит сотрудничество ревматологов и дерматологов при псориатическом артрите. Такое сотрудничество способно углубить знания в области отдельных специальностей и инициировать совместные исследования для разработки современных терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.
2. Almutairi K, Nossent J, Preen D, et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021 May;41(5):863–77. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
3. Балабанова ПМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova PM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.)].
4. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15;117(10):801–6. doi: 10.7326/0003-4819-117-10-801.
5. Lundstrom E, Källberg H, Alfredsson L, et al. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):

- 1597-603. doi: 10.1002/art.24572.
6. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010 Nov; 62(11):3161-72. doi: 10.1002/art.27638.
7. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67 Suppl 3(Suppl 3):iii30-4. doi: 10.1136/ard.2008.098038.
8. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years Due to Musculoskeletal Disorders for 195 Countries and Territories 1990-2017. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr;73(4):702-14. doi: 10.1002/art.41571.
9. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Trends in Excess Mortality Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Aug; 67(8):1047-53. doi: 10.1002/acr.22553.
10. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Rooda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017 Apr;37(4):487-93. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
11. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):85-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212131.
12. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(2):122-8. (In Russ.)].
13. Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019; 13(3):82-6. [Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardioresenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):82-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-82-86
14. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4): 381-6. [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of basic anti-inflammatory therapy (preliminary data of the REMARK study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(4): 381-6. (In Russ.)].
15. Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Никитина ЕС. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):616-20. [Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from diseases of the musculoskeletal system for initial and multiple causes in residents of the Tula region. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55(6):616-20. (In Russ.)].
16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crosson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):722-32. doi: 10.1002/art.20878.
17. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. Клинический. 2013;(3-4):31-40. [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Painless myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist.* 2013;(3-4):31-40. (In Russ.)].
18. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678-702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678-702].
19. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):60-6. [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Determination of calcium in coronary arteries: new opportunities for stratification of the risk of cardiovascular complications in patients with autoimmune diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009;47(3): 60-6. (In Russ.)].
20. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10): 1606-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201334. Epub 2012 Jun 26.
21. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):756-65. [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. The relationship of cardiovascular risk factors with arterial wall rigidity in women with high activity of rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2012; 8(6):756-65. (In Russ.)].
22. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2015; 87(5):16-23. [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of basic anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):16-23. (In Russ.)].
23. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5): 465-73. [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis — contribution and lessons of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(5):465-73. (In Russ.)].
24. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016 Jan 8;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
25. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):486-93. [Gerasimova EV, Popkova TV. Functional disorders of macrophages in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(4):486-93. (In Russ.)].
26. Lopez-Mejias R, Genre F, Corrales A, et al. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9): 1749-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205543
27. Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, et al. Association of chemokine CXC ligand 12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):2099-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207851
28. Lee YH, Bae SC. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter -2518 polymorphism and susceptibility to vasculitis, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Mar 20;62(3):65-71.
29. Leonard D, Svenungsson E, Dahlqvist J, et al. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212614
30. Попкова ТВ, Новикова ДС, Писарев ВВ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;(3):4-11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009;(3):4-11. (In Russ.)].
31. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):302-12. [Kondrat'eva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis.

- Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; 51(3):302-12. (In Russ.)).
32. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33.
- [Nasonov EL. Methotrexate for rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4): 421-33. (In Russ.)].
33. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
35. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77.
- [Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.)].
36. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
37. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2010 Jul 23;5(7): e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765.
38. Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation*. 2013 Aug 6;128(6): 632-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-NA.113.002714. Epub 2013 Jul 9.
39. Folco EJ, Sukhova GK, Quillard T, Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 production in activated human macrophages. *Circ Res*. 2014 Oct 24;115(10):875-83. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437. Epub 2014 Sep 2.
40. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56:5-18. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Development of the doctrine of autoinflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56:5-18. (In Russ.)].
41. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.
42. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Jul 7;12:153. doi: 10.1186/1471-2474-12-153.
43. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):449-55. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Progression of atherosclerosis of the carotid arteries in patients with early rheumatoid arthritis against the background of anti-rheumatic therapy conducted on the principle of "Treatment until the goal is achieved". *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):449-55. (In Russ.)].
44. Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. Кардиология. 2021;61(1):12-21. [Fomicheva OA, Popkova TV, Krougly LB, et al. Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):12-21. (In Russ.)].
45. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628-33. [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017; 55(6):628-33 (In Russ.)].
46. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. About the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(1):5-16. (In Russ.)].
47. Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):114. doi: 10.1186/ar4593.
48. Drosos GC, Vveder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-79. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
49. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.12.2022/03.02.2023/05.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

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

The investigation has been conducted within scientific topic № 1021051503137-7. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

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

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

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

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
КЛИНИЧЕСКАЯ НАУКА**Олокизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину 6, в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом и неадекватным контролем заболевания на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли: результаты оценки эффективности и безопасности в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы*****Eugen Feist¹, Saeed Fatenejad², Сергей Гришин³, Елена Корнева³, Michael E. Luggen⁴, Евгений Насонов⁵, Михаил Самсонов³, Josef S. Smolen⁶, Roy M. Fleischmann^{7,8}**¹Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Больница Хелиос Фогельзанг/Гоммерн, Фогельзанг, Саксония-Анхальт, Германия; ²SFC Medica LLC, Шарлотт, штат Северная Каролина, США;³Медицинский отдел группы компаний «Р-Фарм», Москва, Россия; ⁴Подразделение ревматологии, аллергологии и иммунологии кафедры внутренних болезней медицинского факультета Университета Цинциннати, штат Огайо, США; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁶Подразделение ревматологии, кафедра терапии Венского медицинского университета, Вена, Австрия; ⁷Отделение терапии Юго-Западного медицинского центра при Техасском университете, Даллас, штат Техас, США; ⁸Центр клинических исследований Метроплекс, Даллас, штат Техас, США¹Sophie-v.-Boetticher-Straße 1, 39245 Gommern, Germany; ²17349 Saranita Ln, Charlotte, NC, 28278, USA; ³Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1; ⁴231 Albert Sabin Way, ML 7501 Cincinnati, OH 45267-0563, USA; ⁵Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶Spitalgasse 23 1090 Wien, Austria; ⁷5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390, USA; ⁸800 West Campbell Road Richardson, TX 75080-3021, USA

Ответственный редактор — Desiree van der Heijde.

► Дополнительно приводится вспомогательный материал, который опубликован только онлайн. Для ознакомления с ним, пожалуйста, обратитесь к онлайн-версии журнала (<http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222630>).**Адрес для корреспонденции:**

Professor Eugen Feist, Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Sachsen-Anhalt, Germany; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

Материал получен 27 апреля 2022 г.

Материал принят 28 июля 2022 г.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность олокизумаба (ОКЗ), моноклонального антитела к интерлейкину (ИЛ) 6, по сравнению с плацебо у больных ревматоидным артритом (РА) с предшествующим неадекватным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНОα).**Методы.** В данном 24-недельном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании пациенты рандомизировались в соотношении 2:2:1 для проведения терапии ОКЗ подкожно в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед; ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед либо плацебо, в комбинации с метотрексатом. На неделе 16 пациентов, получавших плацебо, рандомизировали для проведения терапии ОКЗ в одном из двух режимов. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, у которых был достигнут ответ по ACR20 (20% улучшение согласно критериям ACR) на неделе 12. Важнейшей из вторичных конечных точек было достижение значения DAS28-СРБ <3,2 на неделе 12. Проводилась оценка безопасности и иммуногенности.

*Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Ann Rheum Dis. 2022 Dec;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630. Epub 2022 Sep 15.

Статья публикуется с разрешения ООО «Контент Эд Нэт», обладающего правами на републикацию статьи.

Результаты. У 368 рандомизированных пациентов частота ответа по ACR20 составила 60,9% в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 59,6% в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед и 40,6% в группе плацебо ($p < 0,01$ для обоих сравнений). Между группами отмечались значимые различия по частоте достижения DAS28-СРБ $< 3,2$ в пользу групп ОКЗ. Достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всех 24 нед, а у пациентов, которым плацебо заменялось на ОКЗ, улучшение выявлялось после недели 16.

Частота связанных с терапией серьезных нежелательных явлений составила 7% в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 3,2% в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, в то время как в группе плацебо их не было.

Заключение. Прямое ингибирование ИЛ6 ОКЗ привело к значительному уменьшению выраженности проявлений РА по сравнению с плацебо у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α , при этом профиль безопасности был схож с таковым при назначении моноклональных антител к рецептору ИЛ6.

Контакты: Eugen Feist; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

Для ссылки: Feist E, Fatenejad S, Гришин С, Корнева Е, Luggen ME, Насонов Е, Самсонов М, Smolen JS, Fleischmann RM. Олокизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину 6, в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом и неадекватным контролем заболевания на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли: результаты оценки эффективности и безопасности в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы. Современная ревматология. 2023;17(2):23–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-23-36

Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study

Eugen Feist¹, Saeed Fatenejad², Sergey Grishin³, Elena Korneva³, Michael E. Luggen⁴, Evgeniy Nasonov⁵, Mikhail Samsonov³, Josef S. Smolen⁶, Roy M. Fleischmann^{7,8}

¹Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Sachsen-Anhalt, Germany; ²SFC Medica LLC, Charlotte, North Carolina, USA; ³Medical, R-Pharm Group, Moscow, Russia;

⁴Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁶Division of Rheumatology, Department of Medicine, Medical University of Vienna, Wien, Austria; ⁷Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; ⁸Metroplex Clinical Research Center, Dallas, Texas, USA

Objectives To assess the efficacy and safety of olokizumab (OKZ), a monoclonal antibody against the interleukin-6 (IL-6) cytokine, versus placebo (PBO) in patients with prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi-IRs).

Methods In this 24-week multicentre, placebo-controlled, double-blind study, the patients were randomised in a 2:2:1 ratio to receive subcutaneously administered OKZ 64 mg once every 2 weeks (q2w), OKZ 64 mg once every 4 weeks (q4w) or PBO plus methotrexate. At week 16, the patients on PBO were randomised to receive either OKZ regime. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an American College of Rheumatology 20% (ACR20) response at week 12. Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein (DAS28 (CRP)) < 3.2 at week 12 was the major secondary efficacy endpoint. Safety and immunogenicity were assessed.

Results In 368 patients randomised, ACR20 response rates were 60.9% in OKZ q2w, 59.6% in OKZ q4w and 40.6% in PBO ($p < 0.01$ for both comparisons). Achievement of DAS28 (CRP) < 3.2 was significantly different, favouring the OKZ arms. Improvements in efficacy and patient-reported outcomes were maintained throughout 24 weeks and were noted after week 16 in patients who switched from PBO. Dose-related treatment-emergent serious adverse events were 7% in OKZ q2w, 3.2% in OKZ q4w and none in the PBO group.

Conclusions Direct inhibition of IL-6 with OKZ resulted in significant improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis compared with PBO in TNFi-IR patients with a similar safety profile as observed for monoclonal antibodies to the IL-6 receptor.

Contact: Eugen Feist; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

For reference: Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, Samsonov M, Smolen JS, Fleischmann RM. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):23–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-23-36

Регистрационный номер исследования: NCT02760433.

Что уже известно по данной теме

- Олокизумаб (ОКЗ) представляет собой новое гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ) 6, мишенью которого является сам лиганд, созданное для лечения ревматоидного артрита (РА).
- Безопасность и эффективность ОКЗ были продемонстрированы ранее в двух плацебо-контролируемых исследованиях II фазы с изучением различных доз у пациентов с РА и неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также в двух исследованиях III фазы у пациентов с неадекватным ответом на метотрексат (МТ).

Дополнительные данные, полученные в настоящем исследовании

- Это плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы, проведенное у пациентов с сохраняющейся активностью РА, несмотря на предшествующую терапию ингибиторами ФНО α .
- Растущая потребность в назначении эффективной терапии пациентам с РА, получавшим без эффекта ингибиторы ФНО α , указывает на необходимость проведения исследований III фазы с адекватным дизайном, которые позволили бы получить объективную информацию о клинических результатах конкретно в данной субпопуляции.
- В исследовании CREDO 3 были достигнуты заранее выбранные ключевые конечные точки эффективности, а также получены значимые данные о безопасности и эффективности ОКЗ в двух режимах дозирования.
- Настоящее исследование расширяет объем имеющихся знаний о возможностях воздействия на сигнальную активность ИЛ6 в целом и ИЛ6-лиганда в частности.

Как настоящее исследование может повлиять на научные разработки, клиническую практику или стандарты

- Программа CREDO состоит из трех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) III фазы, каждое из которых имеет свои особенности и позволяет получить значимые для врачей клинические данные в различных клинических сценариях.
- В этом исследовании представлены дополнительные данные, доказывающие безопасность и высокую эффективность ОКЗ, прямого ингибитора ИЛ6, что дает возможность рассматривать этот препарат в качестве нового подхода к лечению рефрактерного РА.

Введение

РА представляет собой хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов, для которого характерны значительная частота осложнений и летальных исходов, а также снижение качества жизни при недостаточной эффективности проводимого лечения [1–3]. На ранних этапах рекомендуется начинать терапию РА стандартными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), например метотрексатом (МТ), в рамках концепции treat-to-target («Лечение до достижения цели»). Хотя в тех случаях, когда у пациентов с активным РА терапия МТ не позволяет достичь цели лечения, часто применяются ингибиторы ФНО α [4, 5], рекомендациями как ACR (American College of Rheumatology), так и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) после МТ предусматривается использование либо генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), либо таргетного синтетического БПВП, особенно при неблагоприятном прогнозе [3, 6]. Зарегистрированы несколько ГИБП и таргетных синтетических БПВП, мишенями которых являются молекулы, отличные от ФНО α , продемонстрировавшие эффективность у пациентов с отсутствием ответа на ингибиторы ФНО α . ИЛ6 – провоспалительный цитокин, ключевая роль которого в патогенезе РА доказана [7]. На сегодняшний день зарегистрированы два ГИБП для лечения РА, воздействующие на ИЛ6 путем блокады соответствующего рецептора [8, 9]. Несмотря на то, что изучались и другие препараты, также воздействующие непосредственно на ИЛ6, ни один из них не зарегистрирован [10]. Потенциально значимое отличие механизма действия всех этих моноклональных антител к ИЛ6 заключается в том, что их мишенью является сайт 1 цитокина, в то время как ОКЗ связывается с сайтом 3 [11]. Ранее в двух относительно небольших и краткосрочных РКИ II фазы было установлено, что терапия ОКЗ в целом безопасна и позволяет эффективно уменьшать выраженность клинических проявлений РА у па-

циентов с неполным ответом на ингибиторы ФНО α [12, 13]. Кроме того, ранее были опубликованы благоприятные результаты двух исследований III фазы применения ОКЗ у пациентов с неадекватным ответом на МТ [14, 15]. В данном международном исследовании III фазы изучались эффективность и безопасность назначения ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на ингибитор ФНО α .

Методы

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет собой 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы (идентификационный номер в регистре ClinicalTrials.gov NCT02760433, CREDO 3), которое проводилось в 123 центрах, расположенных в 11 странах Азии, Европейского Союза, Латинской Америки, России и США, с января 2017 г. по октябрь 2019 г. После недели 24 пациентам предоставлялась возможность принять участие в открытом исследовании продолжения терапии либо прекратить терапию и перейти в период наблюдения за безопасностью длительностью 20 нед.

Критерии включения/исключения. Включались взрослые пациенты с активным РА: число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 (из 66), число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 6 (из 68) и уровень СРБ >6 мг/л, соответствовавшие пересмотренным классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [8] на протяжении по крайней мере 24 нед до скрининга, получавшие терапию МТ в дозе 15–25 мг/нед (или ≥ 10 мг/нед в случае непереносимости более высоких доз) в течение по крайней мере 12 нед перед скринингом. У пациентов не был достигнут адекватный ответ на терапию ≥ 1 ингибитором ФНО α , проводившуюся не менее 12 нед. Предшествующее применение других ГИБП, за исключением ингибиторов ИЛ6 и рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р), и препаратов, вызывающих деплецию клеток,

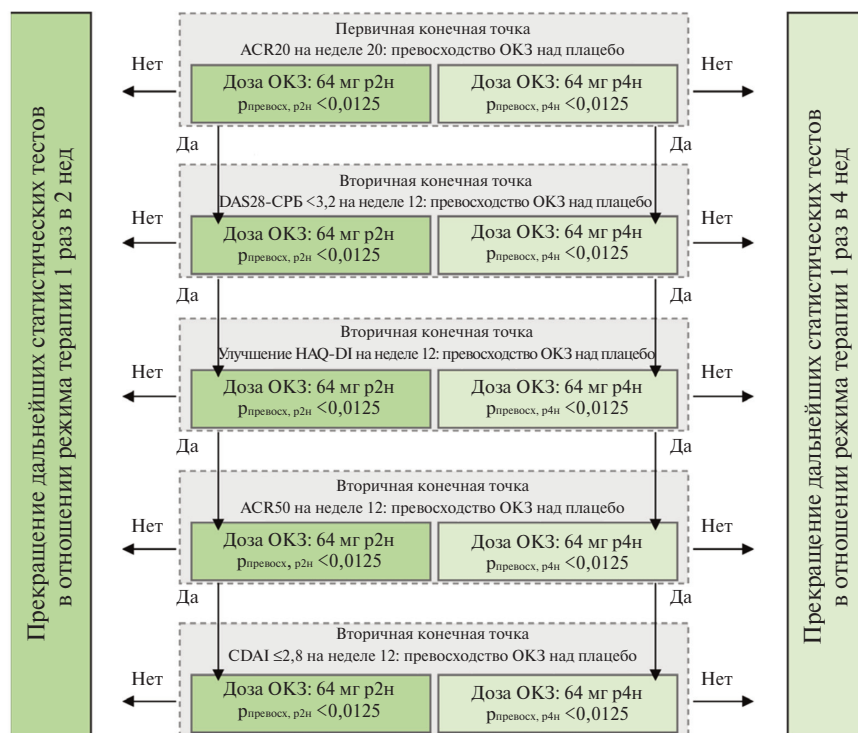


Рис. 1. Стратегия гейткипинга. $p_{\text{превосх, p2н}}$ и $p_{\text{превосх, p4н}}$ — значения p в одностороннем тесте доказательства превосходства ОКЗ над плацебо в режимах дозирования по 64 мг 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно. $p_{2н}$ — 1 раз в 2 нед; $p_{4н}$ — 1 раз в 4 нед

Fig. 1. Gatekeeping strategy. $p_{\text{Sup, q2w}}$ and $p_{\text{Sup, q4w}}$ represent p values from a one-sided test of superiority vs placebo for OKZ dose regimens 64 mg q2w and q4w, respectively. q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks

за исключением ритуксимаба, допускалось при условии их отмены на протяжении по крайней мере определенных периодов времени перед рандомизацией. Разрешалось использование нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов (ГК) в дозах, эквивалентных <10 мг/сут преднизона. Допускалось участие пациентов с латентным туберкулезом, если им была начата надлежащая противотуберкулезная терапия по крайней мере за 30 дней до рандомизации.

Рандомизация и обеспечение слепого режима. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:2:1 для проведения терапии ОКЗ подкожно в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед, ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед или плацебо на протяжении 24 нед; распределение по терапевтическим группам осуществляла автоматическая рандомизационная система. На неделе 16 все пациенты в группе плацебо рандомизировались в соотношении 1:1 в слепом режиме для проведения терапии ОКЗ подкожно в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 64 мг 1 раз в 4 нед. Пациентов, у которых рандомизированная терапия была прекращена до недели 24, просили продолжить участие без проведения исследуемой терапии.

В отношении всех пациентов, исследователей, сотрудников клинических центров, контрактно-исследовательской организации и спонсора, участвующих в исследовании, соблюдался слепой режим. Оценка суставов выполнялась независимыми специалистами, не обладавшими информацией о характере исследуемого препарата и обо всех других оценках, проводимых в исследовании.

«Терапия поддержки». На неделе 14 пациентам, не достигшим 20% улучшения по критериям ACR20 во всех терапевтических группах, в дополнение к исследуемой терапии назначалась «терапия поддержки».

Конечные точки. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, достигших ответа по ACR20 на неделе 12. Вторичными конечными точками, в отношении которых соблюдался иерархический порядок, были достижение значения DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 based on CRP) <3,2, улучшение индекса HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), ответ по ACR50 и доля пациентов со значением CDAI (Clinical Disease Activity Index) ≤2,8 балла (что соответствует ремиссии); все они оценивались на неделе 12.

Другими параметрами, регистрируемыми самими пациентами (Patient Reported Outcomes, PRO), были опросники SF-36 (Short Form-36 Health Survey), FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) и EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions).

Многочисленно проводился мониторинг безопасности, включая оценку нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и лабораторных анализов, выполнявшихся

в центральной лаборатории.

Определение антител к препарату в образцах плазмы проводилось с помощью электрохемилюминисцентного метода (Covance Laboratories, Otley Road, Harrogate, North Yorkshire, HG3 1PY, UK). Для выявления нейтрализующих антител к препарату использовался клеточный анализ (Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH, Robert-Koch-Str. 3a-Haus 2, 82152 Planegg/Munich, Germany).

На протяжении всего исследования данные о безопасности рассматривались независимым внешним Советом мониторинга данных о безопасности. Значимые сердечно-сосудистые события анализировались Комитетом стандартизированной оценки сердечно-сосудистых событий. К значимым сердечно-сосудистым событиям относились: сердечно-сосудистая смерть или смерть по неустановленной причине, инфаркт миокарда без летального исхода, инсульт без летального исхода, транзиторная ишемическая атака, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, в связи с которой требовалась внеплановая реваскуляризация, а также процедуры реваскуляризации коронарных артерий.

Статистическая обработка. Для выявления различий между по крайней мере одним режимом дозирования ОКЗ и плацебо, согласно расчетным оценкам, размер выборки в 320 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:2:1, позволял добиться достаточной разграничивающей статистической мощности (99% в статистическом тесте основной гипотезы — ответ по ACR20 на неделе 12 — и 82% в отношении

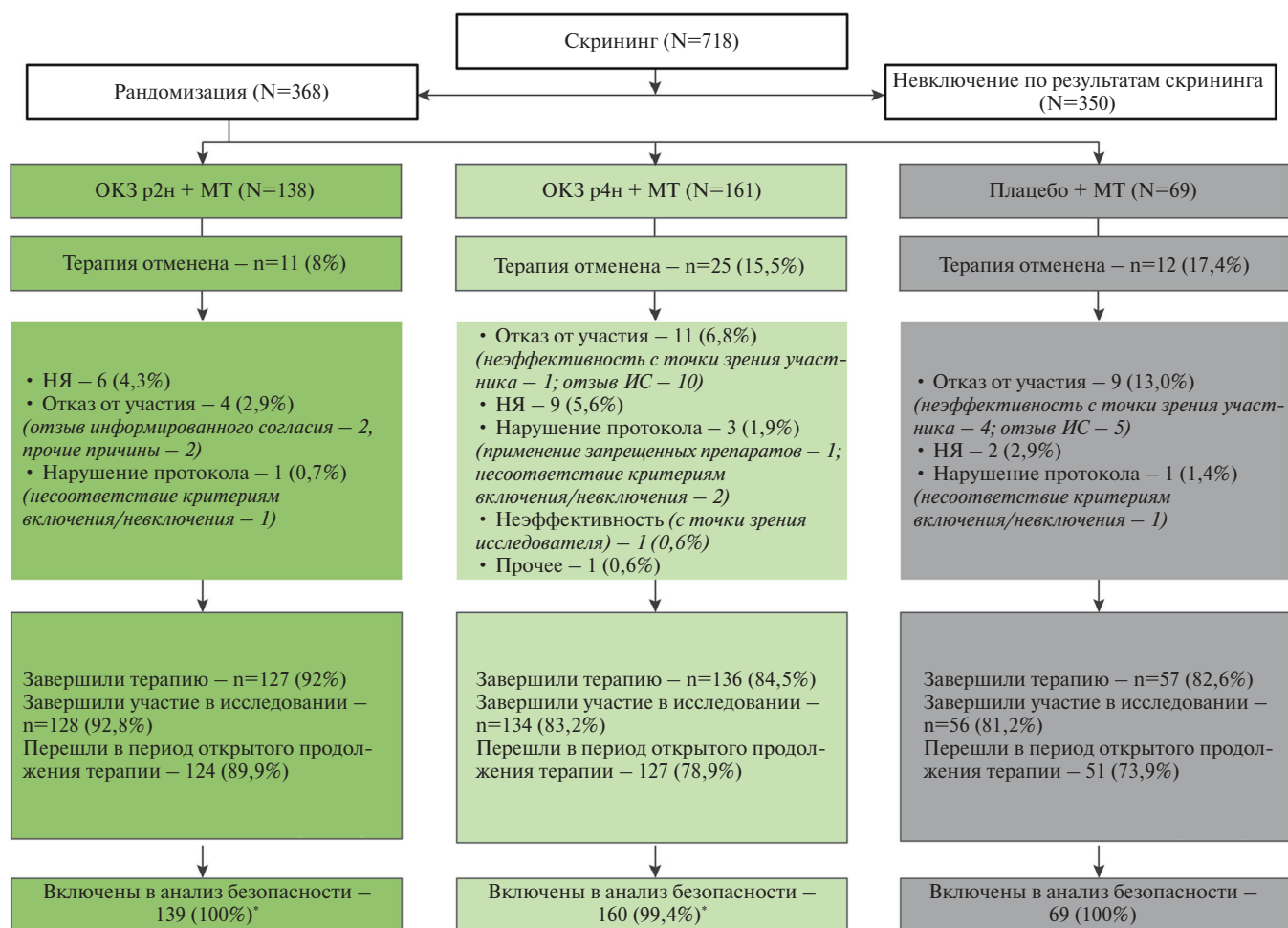


Рис. 2. Распределение пациентов. * – один пациент был рандомизирован в группу ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед, но фактически получал ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед. Пациентов, у которых терапия была досрочно прекращена и которые перешли в период наблюдения за безопасностью, считали завершившими участие в исследовании в целом, если у них были проведены все три визита наблюдения. Поэтому число пациентов, завершивших участие в исследовании, может превышать число пациентов, завершивших терапию. ИС – информированное согласие; N – количество пациентов в группе; N (%) – количество (%) пациентов; % – процент участников, рассчитанный от общего числа участников в популяции; p2n – 1 раз в 2 нед; p4n – 1 раз в 4 нед

Fig. 2. Patient disposition. *One patient was randomised to OKZ 64 mg q4w but actually received OKZ 64 mg q2w. Patients who discontinued treatment early and entered safety follow-up period were considered completers for the whole study if they performed all three follow-up visits. Therefore, the number of those who completed study can be higher than the number of treatment completers. IC, informed consent; N, number patient in the arm; N (%), number (%) patients; %, the percentage of subjects is calculated relative to the total number of subjects in the population; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks

важнейшей из вторичных конечных точек – частоты достижения значения DAS28-СРБ <3,2 на неделе 12).

Ответ по ACR20 на неделе 12 в каждой из групп активной терапии сравнивался с ответом на плацебо с использованием критерия χ^2 . Для контроля над общей частотой ошибок I типа при одностороннем уровне $\alpha=0,025$ проводилась коррекция по методу Бонферрони в отношении тестов, относящихся к сравнению каждого режима дозирования ОКЗ с плацебо (т. е. $\alpha=0,0125$ в одностороннем тесте для каждой группы дозирования в отношении первичной и вторичных конечных точек). Анализ бинарных вторичных конечных точек выполнялся так же, как и анализ первичной конечной точки. Анализ непрерывных конечных точек эффективности проводился с использованием ковариационной модели с коррекцией по исходным значениям соответствующих па-

раметров. В отношении первичной и вторичных конечных точек, в рамках каждого из режимов дозирования ОКЗ независимо, применялась стратегия гейткиппинга с фиксированной последовательностью оценки гипотез (рис. 1).

При проведении анализа бинарных параметров невозможность продолжения рандомизированной терапии вплоть до рассматриваемой точки времени определялась как отсутствие ответа по соответствующей конечной точке. В случаях пропуска визитов или невыполнения оценок по причинам, отличным от прекращения терапии или выбывания из исследования, пропущенные промежуточные данные восполнялись на основании результатов, полученных во время ближайших визитов. При проведении анализов непрерывных конечных точек пациенты, у которых к рассматриваемой точке времени рандомизированная терапия была досрочно

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Демографические и прочие исходные характеристики в популяции ИТТ*
Table 1. Demographic and other baseline characteristics (ITT population)*

Характеристика	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	Плацебо (n=69)
Возраст, годы, М (σ)	53,4 (12,7)	53,9 (11,7)	53,0 (13,7)
Женщины, n (%)	122 (88,4)	130 (80,7)	55 (79,7)
Расовая принадлежность, n (%):			
азиаты	6 (4,3)	3 (1,9)	2 (2,9)
негроидная раса или афроамериканцы	11 (8,0)	11 (6,8)	1 (1,4)
европеоидная раса	110 (79,7)	139 (86,3)	53 (76,8)
прочие/смешанная	11 (8,0)	8 (5,0)	13 (18,8)
Этническая принадлежность, n (%):			
латиноамериканское происхождение	64 (46,4)	77 (47,8)	42 (60,9)
нелатиноамериканское происхождение	74 (53,6)	84 (52,2)	27 (39,1)
Длительность РА, годы, М (σ)	11,8 (9,2)	12,7 (8,8)	9,8 (7,0)
Доза МТ, мг*, М (σ)	16,3 (3,7)	16,7 (3,8)	16,5 (3,8)
Длительность предшествующей терапии МТ, мес, М (σ)	74,7 (68,2)	71,3 (56,7)	66,3 (56,7)
Системная терапия ГК, n (%)	78 (56,5)	94 (58,4)	46 (66,7)
Доза преднизона или эквивалентная доза, мг, М (σ)	5,9 (2,3)	6,0 (2,3)	5,9 (2,1)
Предшествующее применение ≥2 ГИБП, n (%)	26 (18,8)	36 (22,4)	16 (23,2)
Предшествующее применение ≥3 ГИБП, n (%)	4 (2,9)	10 (6,2)	6 (8,7)
ИМТ, кг/м ² , М (σ)	28,8 (7,0)	29,2 (6,0)	28,4 (5,6)
РФ+ (≥20 МЕ/мл), n (%)	105 (76,1)	128 (79,5)	55 (79,7)
АЦЦП+ (>10 Е/мл), n (%)	96 (69,6)	124 (77,0)	58 (84,1)
СРБ (мг/л) [†] , М (σ)	20,7 (21,7)	21,4 (24,3)	19,4 (20,2)
ЧБС ^{††} , М (σ)	26,0 (13,7)	25,6 (12,8)	28,2 (13,7)
ЧПС ^{††} , М (σ)	16,8 (8,2)	17,0 (7,8)	19,3 (9,5)
DAS28-СРБ, М (σ)	5,9 (0,9)	6,0 (0,8)	6,2 (0,9)
CDAI (0–76), М (σ)	40,7 (12,5)	41,7 (10,6)	44,4 (11,7)
HAQ-DI, М (σ)	1,8 (0,6)	1,8 (0,6)	1,8 (0,6)
HAQ-DI <0,5, n (%)	2 (1,4)	3 (1,9)	5 (7,2)
ООЗП по ВАШ, мм, М (σ)	64,8 (20,5)	68,1 (19,1)	72,1 (18,5)
Боль по ВАШ, мм, М (σ)	67,2 (19,5)	69,3 (19,1)	69,6 (21,9)
ОАЗВ по ВАШ, мм, М (σ)	64,6 (17,8)	65,9 (17,5)	69,5 (14,9)

Примечание. * – 100% пациентов получали МТ; [†] – верхняя граница нормы – 6 мг/л; ^{††} – суставной счет определялся по данным исследования 66–68 суставов. АЦЦП+ – позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду; ИМТ – индекс массы тела; N – количество пациентов; Боль – оценка боли пациентом; ОАЗВ – оценка активности заболевания врачом; ООЗП – общая оценка заболевания пациентом; РФ+ – позитивность по ревматоидному фактору; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Note. *100% patients were on MTX. [†]Upper limit of normal=6 mg/L. ^{††}Joints were assessed based on 66–68 joint counts. Anti-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide positivity; BMI, body mass index; N, number of subjects; Pain, patient assessment of pain; PGA, Physician Global Assessment of Disease Activity; PtGA, Patient Global Assessment of Disease Activity; RF+, rheumatoid factor positivity; VAS, visual analogue scale.

прекращена, но которые при этом продолжали участвовать в исследовании, включались с использованием данных по всем проведенным измерениям, в том числе и оценки уже после прекращения терапии; в случае пропуска значений действовало допущение о возврате к исходным показателям

с применением методологии множественного восполнения и с учетом неопределенности пропущенных данных по методу Рубина [16].

Основной анализ проводился в популяции «назначенного лечения» (intention-to-treat, ИТТ), которая определялась как

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Основные результаты оценки эффективности на неделе 12 в популяции ИТТ
Table 2. Main efficacy results at week 12 in the intent-to-treat population

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	Плацебо (n=69)
Первичная конечная точка			
Ответ по ACR20 (NRI), n (%)	84 (60,9)	96 (59,6)	28 (40,6)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо	0,203 (от 0,038 до 0,353)**	0,190 (от 0,030 до 0,337)**	
Вторичные конечные точки			
DAS28-CPB <3,2, n (%)	55 (39,9)	45 (28,0)	8 (11,6)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,283 (от 0,139 до 0,396)***	0,164 (от 0,029 до 0,268)**	
HAQ-DI по методу средних наименьших квадратов (стандартная ошибка), средняя разность с исходными значениями	-0,49 (0,05)	-0,39 (0,04)	-0,32 (0,07)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	-0,17 (от -0,35 до 0,02)*	-0,07 (от -0,26 до 0,11)	
Ответ по ACR50 (NRI), n (%)	46 (33,3)	52 (32,3)	11 (15,9)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,174 (от 0,027 до 0,294)**	0,164 (от 0,020 до 0,278)**	
CDAI ≤2,8 (NRI), n (%)	9 (6,5)	5 (3,1)	0
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,065 (от -0,023 до 0,134)*	0,031 (от -0,052 до 0,083)	
Прочие конечные точки			
DAS28 (CPB) <2,6†, n (%)	30 (21,7)	25 (15,5)	3 (4,3)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,174 (от 0,059 до 0,267)**	0,112 (от 0,005 до 0,192)*	
CDAI <10†, n (%)	43 (31,2)	41 (25,5)	9 (13,0)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,181 (от 0,040 до 0,296)**	0,124 (от -0,011 до 0,231)*	
Ответ по ACR70 (NRI), n (%)	27 (19,6)	21 (13,0)	4 (5,8)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,138 (от 0,021 до 0,232)**	0,072 (от -0,037 до 0,153)	
Улучшение HAQ-DI на ≥0,22 (NRI), n (%)	75 (54,3)	89 (55,3)	33 (47,8)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо*	0,08 (от -0,086 до 0,236)	0,074 (от -0,084 до 0,229)	

Примечание. * – $p \leq 0,025$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо. * – 97,5% доверительный интервал рассчитан для сравнения ОКЗ и плацебо; † – не было предусмотрено в протоколе заранее (апостериорная оценка).

n (%) – количество (%) пациентов, достигших ответа на терапию; N – число участников; NRI (non-responder imputation) – восполнение данных на основании допущения об отсутствии ответа.

Note. * $p \leq 0,025$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ compared with placebo. *97.5% CI was calculated for comparison of OKZ vs PBO. †Not predefined by protocol (post hoc). n (%), number and percentage of responders; N, number of subjects; NRI, non-responder imputation.

все рандомизированные пациенты. В популяцию оценки безопасности были включены все участники, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

Статистические анализы, предусмотренные протоколом, проводились с помощью программы SAS (Statistical Analysis System) версии 9.4 или выше (SAS Institute).

Результаты

Распределение пациентов. Всего рандомизировано 368 пациентов для проведения терапии ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед (n=138), ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед (n=161) или плацебо (n=69; рис. 2). Все три терапевтические группы были хорошо сбалансированы по исходным демографическим параметрам и характеристикам заболевания (табл. 1). Большинство пациентов ранее получали ингибиторы ФНОα более 6 мес.

Всего до недели 16 включительно в этом исследовании дошли 326 пациентов: 129 (93,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 139 (86,3%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед и 58 (84,1%) в группе плацебо. Среди пациентов, рандомизированных в группу плацебо, 32 и 26 были повторно рандомизированы в группы ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно.

Завершили 24-недельный период терапии 320 (87,0%) из рандомизированных участников: 127 (92,0%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 136 (84,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, 31 (96,9%) в группе плацебо, перешедших на терапию ОКЗ 1 раз в 2 нед, и 26 (100%) в группе плацебо, перешедших на терапию ОКЗ 1 раз в 4 нед. Большинство пациентов в этом исследовании далее перешли в период открытого продолжения терапии, меньшая часть – в период наблюдения за безопасностью: 9 (6,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 14 (8,7%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, 2 (6,3%) в группе плацебо, переведенных на

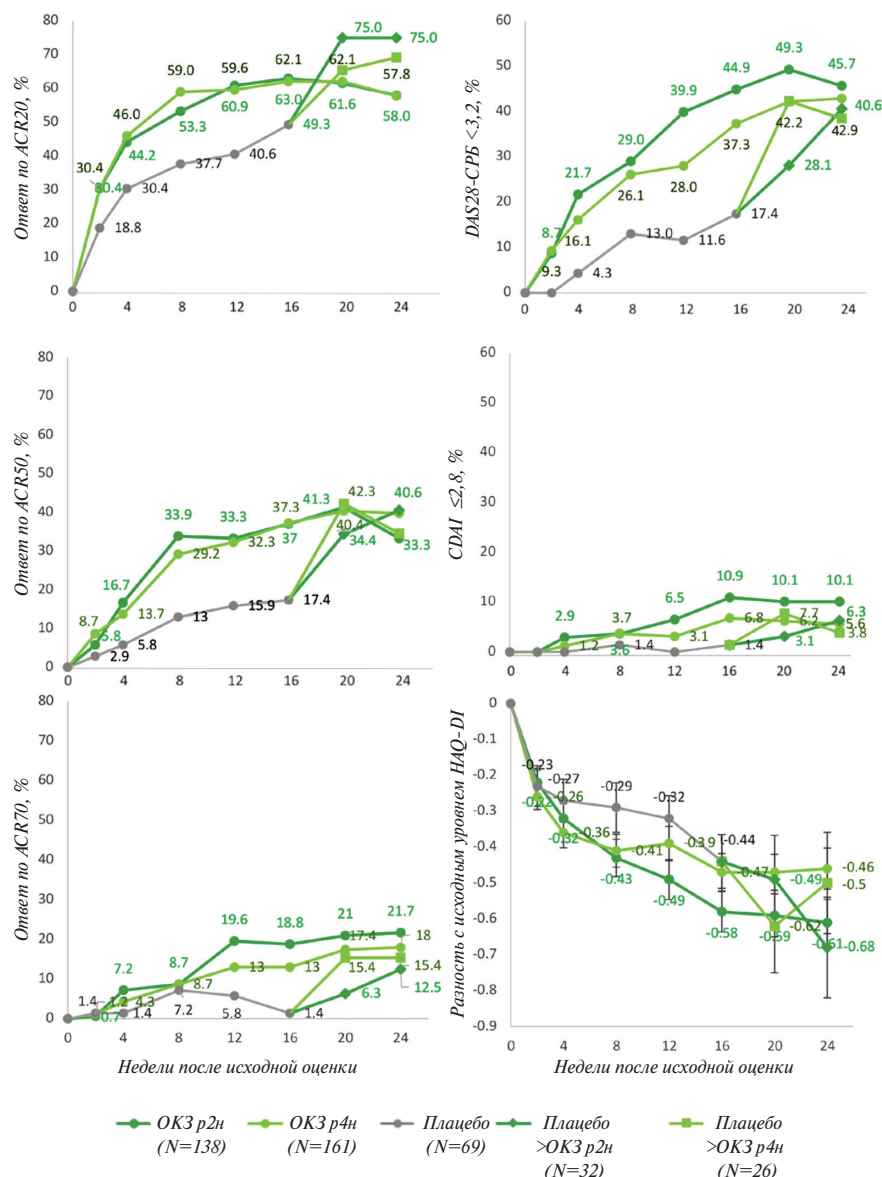


Рис. 3. Результаты оценки эффективности на всем протяжении двойного слепого периода терапии в популяции ИТТ

Fig. 3. Efficacy results during the double-blind treatment period (ITT population)

терапию ОКЗ 1 раз в 2 нед, и 3 (11,5%) в группе плацебо, переведенных на терапию ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. рис. 2).

Эффективность. Частота ответа по ACR20 на неделе 12 составила 60,9% в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 59,6% в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед по сравнению с 40,6% в группе плацебо ($p < 0,01$ для обоих сравнений; табл. 2, рис. 3). Различия в частоте ответа по ACR20 в группах ОКЗ и группе плацебо отмечалось уже на неделе 2 и сохранялось на всем протяжении 24-недельного периода терапии (см. рис. 3). Статистически значимые различия по первой вторичной конечной точке — DAS28-СРБ $< 3,2$ на неделе 12 — наблюдались у пациентов, получавших ОКЗ в любой дозе, по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$ в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и $p = 0,0035$ в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед; см. табл. 2).

Хотя на неделе 12 в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед отмечалось количественно более выраженное

улучшение значений HAQ-DI по сравнению с исходными, при сопоставлении с группой плацебо это различие не достигало уровня статистической значимости, заранее определенного как $p < 0,0125$ ($p = 0,0227$ для группы ОКЗ 1 раз в 2 нед, $p = 0,1814$ для группы ОКЗ 1 раз в 4 нед).

Поскольку при проведении статистических тестов применялась стратегия гейткиннга, статистическую значимость различий по сравнению с плацебо в отношении таких ниже расположенных в иерархии параметров, как ответ по ACR50 и достижение ремиссии по CDAI ($CDAI < 2,8$), оценить не удалось, эти результаты следует рассматривать в качестве номинальных. Достижение ответа по ACR70 являлось поисковой конечной точкой, в связи с чем она не представлена в иерархической последовательности проведения статистических тестов.

При анализе частоты ответа по ACR20 в подгруппах не было выявлено влияния на эффективность ОКЗ таких факторов, как страна, пол, возраст, масса тела, ИМТ, исходная тяжесть заболевания, время после установления диагноза, длительность предшествующей терапии МТ, позитивность по АЦЦП и РФ.

Повторная рандомизация из группы плацебо для проведения терапии ОКЗ, выполнявшаяся на неделе 16, привела к быстрому улучшению всех оцениваемых параметров эффективности (см. рис. 3).

Параллельно основным конечным точкам эффективности наблюдалось и выраженное улучшение нескольких PRO, таких как психологические и соматические компоненты SF-36 (табл. 3).

Безопасность. Всего у 238 (64,7%)

пациентов вплоть до недели 44 включительно отмечались развивавшиеся во время лечения НЯ (НЯВЛ): 110 (64,3%) в целом у пациентов, получавших ОКЗ 1 раз в 2 нед (включая как получавших ОКЗ 1 раз в 2 нед с момента рандомизации, так и позже рандомизированных на неделе 16 в эту группу из группы плацебо), 111 (59,7%) в целом среди получавших ОКЗ 1 раз в 4 нед и 35 (50,7%) в группе плацебо вплоть до недели 16 включительно. Большинство НЯВЛ были легкими или умеренными и не относились к серьезным; наиболее распространенными НЯВЛ оказались инфекции. НЯВЛ, приводившие к отмене терапии, чаще наблюдались у пациентов группы ОКЗ 1 раз в 2 нед (7, или 4,1%) и ОКЗ 1 раз в 4 нед (10, или 5,4%), чем у пациентов, получавших плацебо (1, или 1,4%) на протяжении 16 нед перед повторной рандомизацией.

Всего до недели 16 включительно НЯВЛ отмечены у 197 пациентов (табл. 4). Серьезные НЯВЛ (СНЯВЛ) наблю-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Средние исходные значения PRO и их изменения к неделе 12 по методу средних наименьших квадратов
Table 3. Mean baseline values and LSM changes from baseline to week 12 for PROs

Показатель	Исходно, М (σ)			Изменения по методу средних наименьших квадратов через 12 нед (стандартная ошибка)		
	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	плацебо (n=69)	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	плацебо (n=69)
ООЗП по ВАШ, мм	64,8 (20,5)	68,1 (19,1)	72,1 (18,5)	-24,9 (2,1)	-25,0 (1,9)	-16,9 (2,9)
Боль по ВАШ, мм	67,2 (19,5)	69,3 (19,1)	69,6 (21,9)	-28,2 (2,2)**	-27,5 (2,0)**	-15,0 (3,0)
HAQ-DI	1,79 (0,53)	1,78 (0,56)	1,78 (0,64)	-0,49 (0,05)*	-0,39 (0,04)	-0,32 (0,07)
SF-36 PCS	31,4 (6,8)	30,6 (7,2)	30,6 (5,9)	6,9 (0,7)**	5,7 (0,6)	3,9 (0,9)
SF-36 MCS	44,3 (12,6)	44,5 (11,1)	45,1 (10,2)	4,1 (0,8)*	3,4 (0,8)	0,5 (1,1)
FACIT-Fatigue	27,0 (10,2)	26,6 (10,6)	27,3 (9,9)	7,8 (0,9)	6,8 (0,8)	4,6 (1,2)
«Состояние здоровья сегодня» по EQ-5D	45,0 (23,35)	43,7 (22,42)	50,4 (28,31)	17,8 (2,06)	18,0 (1,92)	12,6 (2,92)

Примечание. Данные, пропущенные вследствие выхода из исследования, восполнялись на основании допущения о возврате к исходным параметрам. * – $p \leq 0,025$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо; # – вторичная конечная точка: для ОКЗ 1 раз в 2 нед $p = 0,0227$ и для ОКЗ 1 раз в 4 нед $p = 0,1814$ по сравнению с плацебо. MCS (Mental Component Summary) – психологический компонент здоровья; PCS (Physical Component Summary) – физический компонент здоровья.

Note. Missing data resulted from study withdrawal imputed based on the return to baseline assumption. * $p \leq 0,025$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ compared with placebo. #Secondary endpoint: OKZ q2w $p = 0,0227$ and OKZ q4w $p = 0,1814$ compared with placebo. MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary.

дались у 9 (6,5%) участников в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 3 (1,9%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, в то время как в группе плацебо СНЯВЛ не выявлено (см. табл. 4). У пациента в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед развилась анафилактическая реакция в виде отека губ со снижением артериального давления. Эта нежелательная лекарственная реакция разрешилась на фоне приема преднизона в дозе 10 мг внутрь 2 раза в сутки и лоратадина в дозе 10 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 дней. Во время исследования не зарегистрировано НЯВЛ, приводивших к смерти, значимых сердечно-сосудистых событий, активного туберкулеза или перфораций желудочно-кишечного тракта. СНЯВЛ вплоть до недели 44 включительно чаще встречались у пациентов, получавших ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед. В исследовании отмечалась 1 оппортунистическая инфекция (случай опоясывающего герпеса, не являвшийся серьезным) у пациента, получавшего ОКЗ 1 раз в 2 нед.

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке от 1 до ≤ 3 верхних границ нормы на протяжении исследования наблюдалось у 17 (12,2%) пациентов среди всех получавших ОКЗ 1 раз в 2 нед, у 12 (7,5%) пациентов среди всех получавших ОКЗ 1 раз в 4 нед и у 6 (8,7%) в группе плацебо; повышение уровня АЛТ > 3 верхних границ нормы зафиксировано только в группах, получавших ОКЗ: у 12 (8,7%) и 16 (10%) участников соответственно, при этом ни один из этих случаев не сопровождался увеличением содержания билирубина > 2 верхних границ нормы. Представлены также прочие отдельные отклонения в результатах общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови и средняя динамика лабораторных параметров (рис. 4).

Всего у 23 (6,9%) участников среди получавших ОКЗ было подтверждено наличие антител к препарату когда-либо после исходных оценок, при этом случаев выявления ней-

трализующих антител не было. Хотя клиническая значимость этих данных для общей популяции пациентов с РА остается неясной, различий в клинических ответах или параметрах безопасности между пациентами в зависимости от того, появились ли у них антитела к препарату, в этом исследовании не установлено.

Обсуждение

Это исследование III фазы было проведено для оценки эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α , т. е. в популяции с высокой потребностью в дополнительных видах терапии. В этом исследовании были достигнуты первичная конечная точка (ответ по ACR20 на неделе 12) и первая вторичная конечная точка (процент пациентов, у которых зафиксировано снижение DAS28-CPB $< 3,2$): было доказано статистическое превосходство ОКЗ в обоих режимах дозирования над плацебо по этим двум важнейшим критериям. Кроме того, наблюдались количественно более выраженные клинические ответы со стороны большинства клинических параметров и некоторых параметров PRO при назначении ОКЗ 1 раз в 2 нед по сравнению с введением ОКЗ 1 раз в 4 нед, но ни дизайн, ни статистическая мощность данного исследования не позволяли выявить различия между отдельными дозами.

К неделе 12 не наблюдалось значимого улучшения нескольких клинических параметров, включая HAQ-DI, а также глубокого ответа, определявшегося как ремиссия по CDAI. Вместе с тем со стороны более строгих конечных точек, как правило, плато к неделе 12 не достигается (в то время как именно этот срок был выбран для оценки первичной конечной точки в силу этических соображений); в большинстве случаев плато и значимые отличия по сравнению с плацебо достигаются в промежутке между неделями 20 и 24 [17, 18]. В на-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Частота НЯВЛ, которые имели место у >3% пациентов, по системно-органному классам, и СНЯВЛ, развившихся вплоть до недели 16 включительно, в популяции оценки безопасности, n (%)

Table 4. Incidence of treatment-emergent adverse events by system organ class in >than 3% of patients and serious adverse events up to week 16 (safety population)

Системно-органный класс	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=139)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=160)	Плацебо (n=69)
Число участников с ≥1 НЯВЛ	74 (53,2)	88 (55,0)	35 (50,7)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	7 (5,0)	8 (5,0)	5 (7,2)
Желудочно-кишечные нарушения	12 (8,6)	10 (6,2)	6 (8,7)
Общие нарушения и реакции в месте введения	7 (5,0)	12 (7,5)	3 (4,3)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	6 (4,3)	5 (3,1)	1 (1,4)
Инфекции и инвазии	28 (20,1)	36 (22,5)	18 (26,1)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	3 (2,2)	10 (6,2)	1 (1,4)
Отклонения лабораторных и инструментальных данных	21 (15,1)	21 (13,1)	4 (5,8)
Нарушения метаболизма и питания	9 (6,5)	11 (6,9)	1 (1,4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	9 (6,5)	8 (5,0)	5 (7,2)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (2,2)	5 (3,1)	2 (2,9)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	9 (6,5)	12 (7,5)	1 (1,4)
Нарушения со стороны сосудов	4 (2,9)	3 (1,9)	3 (4,3)
НЯВЛ, приведшие к смерти	0	0	0
Число участников с ≥1 СНЯВЛ	9 (6,5)	3 (1,9)	0

Примечание. n — число участников; % — процент участников от общего числа участников в терапевтической группе. Для кодирования НЯ использован Медицинский словарь для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 21.1. НЯВЛ определяется как НЯ, которое произошло впервые или тяжесть которого увеличилась после первой дозы исследуемой терапии.

СНЯВЛ по системно-органному классам (*предпочтительным терминам*) были следующие: 1 пациент с нарушением со стороны печени и желчевыводящих путей (*холецистит*); 1 пациент с нарушением со стороны иммунной системы (*анафилактическая реакция*); 3 пациента с инфекциями и инвазиями (*воспаление подкожной клетчатки* — 1, *пилоидальная киста* — 1, *сепсис* — 1); 3 пациента с отклонениями со стороны лабораторных и инструментальных данных (*повышение уровня АЛТ* — 1, *аспартатаминотрансферазы* — 1, *трансаминаз* — 1); 2 пациента с нарушениями со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (*грыжа межпозвоночного диска* — 1, *скелетно-мышечная боль в грудной клетке* — 1); 1 пациент с психическим нарушением (*тревожность*) и 1 пациент с нарушением со стороны сосудов (*гипертензивный криз*).

Note. n, number of subjects; %, percentage of subjects calculated relative to the total number of subjects in the treatment arm. MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) V.21.1 was used to code AEs. A TEAE is defined as an AE that first occurred or worsened in severity after the first dose of the study treatment.

TEAE by organ class/preferred term were: 1 pt with hepatobiliary disorders/*cholecystitis*; 1 pt with immune system disorders/*anaphylactic reaction*; 3 pts with infections and infestations/*cellulitis* (1pt), *pilonidal cyst* (1pt), *sepsis* (1pt); 3 pts with investigations/*alanine aminotransferase increased* (1pt), *aspartate aminotransferase increased* (1pt), *transaminases increased* (1pt); 2 pts with musculoskeletal and connective tissue disorders/*intervertebral disc protrusion* (1pt), *musculoskeletal chest pain* (1pt); 1pt with psychiatric disorders/*anxiety* and 1 pt with vascular disorders/*hypertensive crisis*.

стоящем исследовании также отмечалось нарастание улучшения в интервале между неделями 12 и 24 (см. рис. 3). Что касается HAQ-DI, то хорошо известно, что с увеличением длительности заболевания различие между активной терапией и плацебо по этому показателю уменьшается, вплоть до полного исчезновения, предположительно вследствие нарастания числа необратимых функциональных нарушений по мере накопления повреждений, обусловленных длительностью РА [19, 20].

Поскольку по динамике HAQ-DI статистическая значимость различий достигнута не была, статистическая оценка последующих вторичных конечных точек могла проводиться лишь с использованием номинальных значений *p*. При использовании номинальных значений *p* результаты со стороны вторичных конечных точек ACR50 и CDAI <2,8, располо-

женных ниже в иерархии, подтверждали результаты со стороны первичной конечной точки. Клиническая эффективность ОКЗ сохранялась на всем протяжении 24-недельного периода терапии. Важно отметить, что повторная рандомизация из группы плацебо на терапию ОКЗ, проводившаяся на неделе 16, привела к быстрому улучшению всех параметров, отражающих активность заболевания, в такой степени, что этим пациентам удалось на неделе 24 приблизиться к той же степени контроля заболевания, что и у пациентов, получавших ОКЗ на всем протяжении 24-недельного периода.

Уменьшение активности заболевания сопровождалось параллельным улучшением большинства показателей PRO, включая SF-36 (как соматический, так и психологический компоненты), боли, EQ-5D и утомляемости.

В целом отмечались безопасность и хорошая переносимость ОКЗ, а число участников, у которых терапия была прекращена, было небольшим. Вместе с тем выявлено дозозависимое увеличение частоты СНЯ: больше СНЯ возникло при режиме терапии 1 раз в 2 нед; в других исследованиях ОКЗ при РА этого не наблюдалось [14, 21].

Не зарегистрировано смертельных исходов, число серьезных инфекций было незначительным, а каких-либо проблем со стороны безопасности не выявлено. Профиль безопасности ОКЗ, включая эффект препарата в отношении липидов сыворотки и печеночных трансаминаз, соответствовал наблюдаемому в других исследованиях ОКЗ, а также профилю безопасности таких зарегистрированных ингибиторов ИЛ6Р, как тоцилизумаб и сарилумаб [8, 9]. Полученные результаты позволяют предполагать возможное количественное превосходство по некоторым клиническим параметрам при использовании режима 1 раз в 2 нед по сравнению с режимом 1 раз в 4 нед, в то же время нужно указать на лучшую безопасность режима 1 раз в 4 нед. Вместе с тем, возможно, ни дизайн, ни статистическая мощность в этом исследовании не позволяют сделать определенных выводов о выборе оптимальной дозы ОКЗ у отдельно взятого пациента. Для накопления дополнительной информации о редких проблемах со стороны безопасности необходимы постмаркетинговое наблюдение и сбор данных с помощью регистров, как это делается при изучении других препаратов.

Было установлено, что провоспалительные цитокины, одним из которых является ИЛ6, играют ключевую роль в патогенезе РА, а ингибирование сигнальной активности, связанной с ИЛ6Р, уже зарекомендовало себя как высокоэффективный подход к лечению РА. ИЛ6 в качестве лиганда потенциально может являться особенно привлекательной терапевтической мишенью, исходя из предположения о различиях между уровнями данного пролиферативного цитокина в крови и экспрессией его рецепторов — как растворимых, так и связанных с клетками. Поэтому важно в полном объеме изучить данный механизм действия, особенно у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами ФНОα.

Что касается потенциальных антигенных сайтов в молекуле ИЛ6 [22], мишенями сирукумаба и клазакизумаба является сайт 1; при этом нарушается связывание ИЛ6 с соответствующим ИЛ6Рα трехмолекулярного комплекса

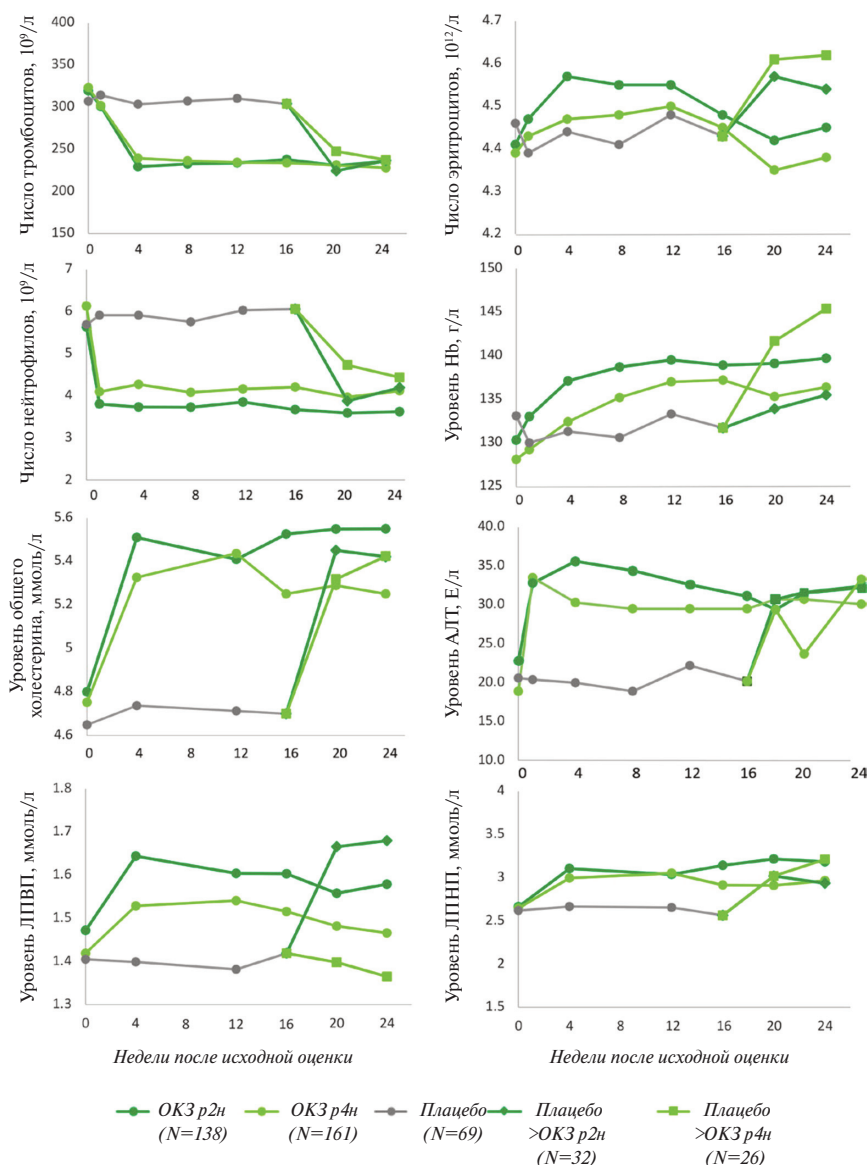


Рис. 4. Средняя динамика лабораторных показателей во время периода двойной слепой терапии в популяции оценки безопасности. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; Hb — гемоглобин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности. Эти данные были частично представлены на ежегодной конференции ACR в 2021 г. [29] и на конференции Британского общества ревматологии в 2021 г. [30].

Fig. 4. Mean changes in laboratory values during the doubleblind treatment period (Safety population). HDL, high-density lipoproteins; Hb, Hemoglobin; LDL, low-density lipoproteins. Elements of these data were presented at the annual meeting of the American College of Rheumatology 2021 [29] and the British Society of Rheumatology Conference 2021 [30]

ИЛ6—ИЛ6Р—gp130. Следует отметить, что ОКЗ связывается с сайтом 3 и ингибирует взаимодействие как ИЛ6, так и димера ИЛ6—ИЛ6Р с отвечающей за передачу сигнала β-рецепторной субъединицей gp130 в составе рецепторного комплекса [12–14, 21]. Вследствие этого ОКЗ блокирует формирование итогового гексамера на молекулярном уровне, в то время как другие ингибиторы ИЛ6 предотвращают формирование димера. Преимуществом такого подхода является то, что димеры ИЛ6 и растворимого ИЛ6Р более не могут связываться с отвечающим за передачу сигнала элементом

рецептора на клеточной мембране, что приводило бы к продолжающейся активации клеток.

Кроме того, механизм действия данного препарата также отличается от такового двух зарегистрированных ингибиторов сигнальной активности, связанной с ИЛ6, представляющих собой моноклональные антитела к его рецептору. Теоретически уровни растворимых ИЛ6Р у пациентов с РА намного превышают уровни самого этого цитокина (ИЛ6), в связи с чем для нейтрализации лиганда требуется меньшее количество моноклонального антитела, чем для воздействия на ИЛ6Р. Этим могут быть обусловлены значительные фармакокинетические и фармакодинамические отличия от ингибиторов ИЛ6Р [23, 24].

Преимущества ОКЗ заключаются в том, что при использовании данного препарата, представляющего собой прямой ингибитор ИЛ6, для достижения терапевтического ответа требуется вводить меньшее количество белка, при этом режим введений 1 раз в 4 нед может представлять определенные преимущества для пациента по сравнению с введениями 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед, которые необходимы при назначении двух зарегистрированных антител к ИЛ6Р.

Изучалось применение двух других блокаторов лиганда ИЛ6 — сирукумаба и клазакизумаба — при РА. Хотя продемонстрирована клиническая эффективность обоих препаратов, сирукумаб не зарегистрирован Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РА вследствие увеличения смертности при более длительной терапии (NCT01604343) [10]. Несмотря на продемонстрированную эффективность клазакизумаба в исследовании II фазы (NCT02015520), компания прекратила его дальнейшую разработку при РА, сосредоточившись на изучении этого препарата по такому показанию, как хроническое отторжение почечного трансплантата (NCT03744910).

Основными ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшой размер выборки, хотя и сравнимый с таковым в исследованиях других молекул в данной популяции, что лимитирует возможность широкой экстраполяции полученных результатов, а также небольшая длительность плацебо-контролируемого периода (что было обусловлено соображениями этического характера).

Еще одно ограничение — высокая частота ответов на плацебо. Этот феномен наблюдался и в других исследованиях, недавно проведенных при РА [25, 26]. Предполагаемыми причинами считаются улучшение приверженности терапии МТ вследствие особого внимания, уделяемого этому вопросу исследователями в текущих клинических исследованиях [27, 28]. Как и при проведении других испытаний у пациентов с РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНОα, группа активного сравнения не использовалась.

В целом в настоящей работе подтверждены результаты двух ранее проведенных исследований III фазы, в которых была продемонстрирована существенная эффективность нового ингибитора ИЛ6 ОКЗ при приемлемом профиле токсичности, а также получены данные о более длительном его применении.

Заключение

В настоящем исследовании III фазы, проведенном у пациентов с активным РА и неадекватным контролем активности заболевания при использовании ингибиторов ФНОα, терапия ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед и в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед в комбинации с МТ сопровождалась значительным уменьшением выраженности клинических проявлений РА по сравнению с комбинацией плацебо и МТ на протяжении 24-недельного периода, при этом профиль безопасности был схож с таковым у уже зарегистрированных ингибиторов ИЛ6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
- Smolen JS, Landewij RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 2018;320:1360-72.
- Johnson KJ, Sanchez HN, Schoenbrunner N. Defining response to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: the negative impact of anti-TNF cycling and the need for a personalized medicine approach to identify primary non-responders. *Clin Rheumatol* 2019;38:2967-76.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1108-23.
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16:448-57.
- Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-Term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open* 2019;5:e000887.
- Hushaw LL, Sawaged R, Sweis G, et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:143-52.
- Kenney B. Janssen receives complete response letter from U.S. FDA for sirukumab biologics license application, 2017. Available: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-receives-complete-response-letter-from-us-fda-for-sirukumabbiologics-license-application> [Accessed 1 Jul 2022].
- Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs* 2014;6:774-82.
- Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1607-15.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol* 2016;26:15-23.
- Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;387:715-26.
- Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomized controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2022;81:469-79.
- Rubin DB. Multiple imputation for non-response in surveys. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 1987.
- Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y,

- et al. Sarilumab and Nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:277-90.
18. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71: 1788-800.
19. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, et al. Treatment-Related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis* 2008;67:238-43.
20. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, et al. Estimation of a numerical value for joint-damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1058-64.
21. Feist E, Chohan S, Fatenejad S, et al. P131 Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active RA inadequately controlled by methotrexate: placebo and active controlled study. *Rheumatology* 2021;60:keab247.126.
22. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16:448-57.
23. Robak T, Gladalska A, Stepie H, et al. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 1998; 7:347-53.
24. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol* 2014;26:2-12.
25. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95.
26. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:848-58.
27. Kerschbaumer A, Rivai ZI, Smolen JS, et al. OP0127 CONFOUNDING EFFECTS OF CONTINUED METHOTREXATE IN PLACEBO ARMS (PLC) OF RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) CLINICAL TRIALS — A POST-HOC ANALYSIS OF TWO RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (RCTS). *Ann Rheum Dis* 2021;80:71-2.
28. Kerschbaumer A, Rivai ZI, Smolen JS. Impact of pre-existing background therapy on placebo responses in randomised controlled clinical trials of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022. [Epub ahead of print: 20 Jun 2022].
29. Fleischmann RM, Feist E, Fatenejad S. Efficacy and safety of Olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by TNF- α inhibitor therapy. *Arthritis Rheumatol* 2021;73 <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-tnf-%ce%b1-inhibitor-therapy/>
30. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. P136 Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial in patients with moderately to severely active RA inadequately controlled by TNF- α inhibitor therapy. *Rheumatology* 2021;60: keab247.132.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2023/15.03.2023/18.03.2023

Вклад авторов

Компания АО «Р-Фарм» участвовала в дизайне исследования, сборе и анализе данных, интерпретации данных и проверке информации, приведенной в данной публикации. MS, SF и ЕК участвовали в разработке концепции и проведении анализа данных. Все авторы обладали неограниченным доступом к данным исследования и вносили вклад в интерпретацию результатов. Авторы не получали гонорар в связи с подготовкой данной публикации. Все авторы несут ответственность за все решения по содержанию и редактированию. Помощь в составлении научно-медицинского текста по указаниям авторов, а также поддержка в его редактировании была предоставлена доктором Софией Кузькиной (АО «Р-Фарм», Россия) в соответствии со стандартом CONSORT 2010: «Пересмотренные указания по предоставлению результатов рандомизированных исследований, проводимых в параллельных группах» (<https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>) и руководствами Надлежащей практики публикаций (<http://annals.org/aim/article/2424869>). EF отвечает за контент в целом в качестве гаранта.

Финансирование

РКИ NCT02760433 финансировалось АО «Р-Фарм».

Конфликт интересов

Анализ финансировался компанией АО «Р-Фарм». EF: гранты на проведение научных работ от компаний BMS, Eli Lilly, Novartis, Roche; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi; участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Medac, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi. SF: гонорары за консультационные услуги от контрактно-исследовательских организаций ICON и PPD, является владельцем акций Pfizer, INC, гонорары за консультационные услуги от компании «Р-Фарм». ЕК: является сотрудницей компании «Р-Фарм», не владеет акциями «Р-Фарм»; ML: гранты на проведение научных работ от компаний Amgen, Biogen, UCB, Sun Pharmaceuticals, AbbVie, Pfizer, Novartis, Lilly, GSK, «Р-Фарм». ЕН: участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer. СГ и МС: являются сотрудниками «Р-Фарм», не владеет акциями «Р-Фарм». JS: гранты на проведение научных работ от компаний AbbVie, Astra-Zeneca, Lilly; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, Galapagos/Gilead, Novartis, Sandoz, BMS, Samsung, Sanofi, Chugai, «Р-Фарм», Lilly; участие в работе научных президиумов по поручению компаний Samsung, Lilly, «Р-Фарм», Chugai, MSD, Janssen, Novartis-Sandoz; Editor, ARD. RF: гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, BMS, Gilead, Galvani, GSK, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, «Р-Фарм», UCB; участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie; Pfizer; «Р-Фарм». Формы раскрытия интересов, предоставленные авторами, приводятся вместе с полным текстом данной статьи.

Участие пациентов и общественности

Пациенты и/или общественность не были задействованы при планировании дизайна, проведении, предоставлении или распространении результатов этого исследования.

Согласие пациентов на публикацию

Не применимо.

Этическое одобрение

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами и регуляторными органами во всех отдельно взятых исследовательских центрах, а каждый пациент предоставил информированное согласие. Данное исследование проводилось в соответствии с требованиями ICH GCP и Хельсинкской декларации.

Происхождение материала и его экспертное рецензирование

Без соответствующих поручений; внешнее экспертное рецензирование.

Заявление о доступности данных

Данные находятся в общедоступном хранилище. Данные могут быть предоставлены в ответ на обоснованный запрос. Данные, полученные в этом исследовании, доступны на веб-сайте: <https://clinicaltrials.gov>, а дополнительные данные могут быть предоставлены по запросу Сергеем Гришиным: sa.grishin@rpharm.ru.

Вспомогательный материал

Данный материал предоставлен автором/авторами. Он не проверялся издательством BMJ Publishing Group Limited (BMJ) и, возможно, не подвергался процедуре экспертного рецензирования. Любые обсуждаемые мнения и рекомендации отражают исключительно точку зрения автора/авторов и не поддерживаются BMJ. BMJ не берет на себя никакой ответственности и обязательств в связи с какими-либо выводами, основанными на данном материале. В тех случаях, когда контент содержит какие-либо переведенные материалы, BMJ не гарантирует точность и достоверность переводов (включая, в частности, но не ограничиваясь этими примерами, локальные регуляторные требования, клинические руководства, терминологию, названия препаратов и их дозы), а также не отвечает ни за какие-либо ошибки и/или пропуски, допущенные в ходе перевода и адаптации либо иным образом.

Открытый доступ

Данная статья распространяется в открытом доступе, согласно лицензии Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), разрешающей прочим лицам распространение, объединение фрагментов, адаптацию и составление новых материалов на основании данной работы в некоммерческих целях, с лицензированием полученных в этой связи материалов на иных условиях, с обязательным оформлением надлежащей ссылки на оригинальную работу, адекватным ее упоминанием и указанием любых сделанных изменений, а также некоммерческого использования (см. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Данная статья была впервые опубликована в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*. Издатель, BMJ Group (Лондон), предоставил разрешение на перевод статьи и ее публикацию в журнале «Современная ревматология». BMJ не несет никакой ответственности за качество или точность этого перевода.

Fatenejad S. <http://orcid.org/0000-0002-3005-9439>

Корнева Е.В. <http://orcid.org/0000-0002-4085-5869>

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

Fleischmann R.M. <http://orcid.org/0000-0002-6630-1477>

Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориатического артрита у российских пациентов с псориазом

Богданова Е.В., Кубанов А.А.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва
Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

Псориаз ассоциирован с повышенным риском кардиометаболической патологии. Сравнительных исследований ее распространенности у пациентов с псориазом в зависимости от наличия псориатического артрита (ПсА) на репрезентативной выборке российских пациентов не проводилось.

Цель исследования — сравнить распространенность кардиометаболических заболеваний у российских пациентов с псориазом в зависимости от наличия или отсутствия ПсА.

Материал и методы. Проанализированы данные регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДVK). Критерии включения: возраст >18 лет, наличие сведений об установленном диагнозе ПсА. Сопоставление проводили между пациентами с ПсА и двумя группами сравнения: всеми пациентами без ПсА и пациентами без ПсА с продолжительностью псориаза, превышающей установленное значение.

Результаты и обсуждение. В анализ включено 920 пациентов с ПсА (группа 1) и 2325 больных псориазом без ПсА (группа 2). В группу 3 вошли 655 пациентов из группы 2.

Распространенность кардиометаболических заболеваний у пациентов с ПсА была выше, чем в группе 2. При сравнении с группой 3 статистическая значимость различий отмечалась только для нарушения толерантности к глюкозе. Однако с учетом поправки на пол и возраст пациенты с ПсА имели статистически значимо более высокие, чем в группе 3, шансы развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа. При введении поправок на факторы риска заболеваний статистическая значимость различий сохранялась для АГ и стенокардии.

Заключение. Распространенность кардиометаболических заболеваний у российских пациентов с ПсА выше, чем у пациентов с псориазом без ПсА.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; коморбидность; распространенность.

Контакты: Елена Витальевна Богданова; opama@mail.ru

Для ссылки: Богданова ЕВ, Кубанов АА. Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориатического артрита у российских пациентов с псориазом. Современная ревматология. 2023;17(2):37–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-37-43

Relationship between the prevalence of cardiometabolic diseases and the presence of psoriatic arthritis in Russian patients with psoriasis

Bogdanova E.V., Kubanov A.A.

State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow
3, Korolenko Street, Build. 6, Moscow 107076, Russia

Psoriasis is associated with an increased risk of cardiometabolic pathology. Comparative studies of this pathology's prevalence in patients with psoriasis depending on the presence of psoriatic arthritis (PsA) in a representative sample of Russian patients have not been conducted.

Objective: to compare the prevalence of cardiometabolic diseases in Russian patients with psoriasis depending on the presence or absence of PsA. **Material and methods.** The data of the register of patients with psoriasis of the Russian Society of dermatovenereologists and Cosmetologists (RODVK) were analyzed. Inclusion criteria: age >18 years, information about the established diagnosis of PsA. A comparison was made between patients with PsA and two comparison groups: all patients without PsA and patients without PsA with a duration of psoriasis exceeding the established value.

Results and discussion. The analysis included 920 patients with PsA (group 1) and 2325 patients with psoriasis without PsA (group 2). Group 3 included 655 patients from group 2.

The prevalence of cardiometabolic diseases in patients with PsA was higher than in group 2. When compared to group 3, the statistically significant differences were noted only for impaired glucose tolerance. However, adjusted for gender and age, patients with PsA had statistically significant higher chances of developing arterial hypertension (AH), coronary heart disease, angina pectoris, acute cerebrovascular accident, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus than patients in group 3. When adjusting for disease risk factors, the statistical significance of differences remained for hypertension and angina pectoris.

Conclusion. The prevalence of cardiometabolic diseases in Russian patients with PsA is higher than in patients with psoriasis without PsA.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; comorbidity; prevalence.

Contact: Elena Vitalievna Bogdanova; onama@mail.ru

For reference: Bogdanova EV, Kubanov AA. Relationship between the prevalence of cardiometabolic diseases and the presence of psoriatic arthritis in Russian patients with psoriasis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):37–43.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-37-43

Псориаз ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистой и метаболической патологии. Сегодня накоплен большой объем эпидемиологических данных, касающихся оценки риска сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых и эндокринных, у пациентов с псориазом в сравнении с общей популяцией [1], у больных псориазическим артритом (ПсА) в сравнении с общей популяцией и с пациентами с иной патологией суставов [2–4]. Однако сравнительные исследования распространенности коморбидности у пациентов с псориазом в зависимости от наличия псориазического поражения суставов (особенно метаанализы) малочисленны и на репрезентативной выборке российских пациентов с псориазом до сих пор не проводились.

Цель исследования – сравнение распространенности кардиометаболических заболеваний у российских пациентов с псориазом в зависимости от наличия или отсутствия ПсА.

Материал и методы. Проанализированы данные регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК). Ведение регистра осуществляется федеральными медицинскими организациями и медицинскими организациями субъектов Российской Федерации, оказывающими медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», а также кафедрами дерматовенерологии медицинских вузов Российской Федерации. Регистр имеет наблюдательный неинтервенционный многоцентровой дизайн. Включению в регистр подлежат пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом (площадь поражения поверхности тела >10%). Внесение данных осуществляется в обезличенной форме при наличии информированного согласия пациента на включение в регистр, обработку данных в целях научных исследований и публикацию результатов в обезличенной форме. Клинико-демографические характеристики включенных в регистр пациентов, а также методика расчета распространенности сопутствующих и перенесенных заболеваний были описаны нами ранее [5].

В настоящий анализ были включены пациенты с псориазом в возрасте 18 лет и старше, в медицинской документации которых имелись данные о наличии или отсутствии ПсА.

Сравнение распространенности сопутствующих и перенесенных кардиометаболических заболеваний проводили между группой пациентов с ПсА (группа 1) и двумя группами сравнения (группы 2 и 3), в которые были включены пациенты с псориазом без ПсА. Группу 2 составили все включенные в регистр пациенты с псориазом без ПсА. В группу 3 вошли пациенты из группы 2, у которых продолжительность псориаза превышала установленное пороговое значение. Группа 3 была сформирована с целью минимизации вероятности включения пациентов с уже имеющимся, но еще не диагностированным ПсА, а также пациентов, у которых ПсА может развиваться в будущем.

В качестве пороговой продолжительности псориаза было выбрано значение 75-го перцентиля сроков установления диагноза ПсА у российских пациентов. Выбор непарамет-

рического критерия для отбора основывался на описательных статистических характеристиках переменной «срок установления диагноза ПсА у пациентов с псориазом», т. е. на отличии распределения от нормального и отсутствии гомоскедастичности. При этом под сроком установления диагноза ПсА понимали продолжительность периода от первых кожных проявлений псориаза до установления диагноза ПсА. По причине гетероскедастичности данных значения 75-х перцентилей рассчитывали для средних 10-летних групп возраста начала псориаза (1–10, 11–20, 21–30, 31–40, 41–50, 51–60, 61–70 лет) в соответствии с разработанной нами ранее методикой прогнозирования сроков установления диагноза ПсА у пациентов с псориазом в зависимости от возраста начала псориаза по формуле:

$$\text{ПП} = 33,2761 - 0,6845 \cdot \text{ВНП} + 0,00368 \cdot \text{ВНП}^2,$$

где ПП – 75-й перцентиль продолжительности периода от начала псориаза до установления диагноза ПсА, ВНП – возраст начала псориаза [6].

По результатам расчета значения 75-х перцентилей для указанных 10-летних групп возраста начала псориаза составили 30, 24, 18, 14, 10, 7 и 4 года соответственно. Формирование группы 3 в соответствии с описанными критериями отбора (пациенты без ПсА с продолжительностью псориаза, превышающей значение 75-го перцентиля сроков установления диагноза ПсА у российских пациентов) обеспечивало включение пациентов с продолжительностью псориаза, превышающей тот срок, до наступления которого диагноз ПсА устанавливается большинству (75%) тех пациентов с псориазом, у которых он будет диагностирован.

Распространенность сопутствующих и перенесенных заболеваний определяли по состоянию на момент включения в регистр и рассчитывали как отношение числа пациентов, имеющих заболевание, к общему числу пациентов с валидными данными о наличии или отсутствии заболевания. Данные о распространенности сопутствующих и перенесенных заболеваний представлены как валидные проценты.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (протокол заседания №6 от 30.06.2022).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel и программной среды R версии 4.2.0 (2022-04-22 ucrt).

Для сравнения непрерывных количественных переменных применяли U-критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных бинарных переменных – критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Рассчитывали отношение шансов (ОШ) наличия сопутствующих и перенесенных заболеваний у больных ПсА по сравнению с пациентами группы 3 с поправкой на пол и возраст, а также с поправкой на пол, возраст и факторы риска сопутствующего или перенесенного заболевания.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с псориазом при включении в регистр
Table 1. Characteristics of patients with psoriasis at the inclusion to the registry

Показатель	Группа 1 (n=920)	Группа 2 (n=2325)	Группа 3 (n=655)	р группы 1–2	группы 1–3
Пол, мужской, n (%)	513 (55,8)	1441 (62,0)	405 (61,8)	0,001	0,016
Возраст при включении в регистр, годы, М±σ	48,7±12,9	45,1±14,9	57,3±9,9	0,0005	0,0005
Возраст начала псориаза, годы, М±σ	27,7±14,4	32,3±16,5	31,6±15,8	0,0005	0,0005
Продолжительность псориаза, годы, М±σ	21,0±11,7	12,8±11,8	25,8±11,9	0,0005	0,0005
ИМТ, кг/м ² , М±σ	28,2±6,3	27,0±5,8	28,8±5,1	0,0005	0,00

Расчет ОШ проводили посредством логистического регрессионного анализа.

Результаты. Объем анализируемой выборки составил 3245 пациентов, в том числе 920 больных ПсА (группа 1) и 2325 пациентов с псориазом без ПсА (группа 2). В группу 3 включено 655 пациентов без ПсА с продолжительностью псориаза, превышающей значение 75-го перцентиля сроков установления диагноза ПсА.

Основные характеристики больных представлены в табл. 1. Во всех трех группах большинство составили пациенты мужского пола. Однако в группе ПсА их доля достигала 55,8%, тогда как в группах сравнения — 62%. Средний возраст больных ПсА при включении в регистр составил 48,7±12,9 года. Пациенты группы 2 были ожидаемо моложе (средний возраст — 45,1±14,9 года), а в группе 3 — ожидаемо старше (средний возраст на момент включения в регистр — 57,3±9,9 года) и имели большую продолжительность псориаза, различия статистически значимы. Кроме того, у пациентов выявлены статистически значимые различия индекса массы тела — ИМТ (см. табл. 1).

Данные о распространенности сопутствующих и перенесенных кардиометаболических заболеваний отражены в табл. 2. Во всех группах можно отметить высокую распространенность избыточной массы тела/ожирения по классификации ВОЗ (ИМТ>25 кг/м²). Она имела у 68,4% пациентов с ПсА, у 60,3% в группе 2 и у 77,1% в группе 3. Также среди российских пациентов с псориазом значительно распространена артериальная гипертензия (АГ), зарегистрированная соответственно в 45,0; 22,6 и 44,6% случаев. Третьей наиболее частой из рассматриваемых нозологией является сахарный диабет (СД) 2-го типа, диагностированный у 11,3; 5,0 и 10,8% пациентов соответственно (см. табл. 2).

При ПсА распространенность всех проанализированных заболеваний, за исключением нарушения ритма сердца и СД 1-го типа, была выше, чем в группе 2. Но по сравнению с группой 3 при ПсА была значимо повышена только частота нарушения толерантности к глюкозе (см. табл. 2).

Поскольку пациенты группы 3 были и статистически, и клинически значимо старше пациентов с ПсА, а группы не были сопоставимы по соотношению пациентов мужского и

Таблица 2. Распространенность сопутствующих и перенесенных заболеваний у пациентов с псориазом, n (%)
Table 2. Prevalence of concomitant and previous diseases in patients with psoriasis, n (%)

Заболевание	Группа 1 (n=920)	Группа 2 (n=2325)	Группа 3 (n=655)	р группы 1–2	группы 1–3
АГ	370 (45,0)	498 (22,6)	270 (44,6)	0,0005	0,864
ИБС	53 (5,8)	50 (2,2)	34 (5,2)	0,0005	0,625
Стенокардия	34 (4,3)	24 (1,1)	16 (2,7)	0,0005	0,123
ИМ	13 (1,6)	14 (0,6)	11 (1,9)	0,012	0,745
ОНМК	14 (1,8)	12 (0,6)	7 (1,2)	0,002	0,387
Нарушение ритма сердца	14 (1,5)	24 (1,0)	17 (2,6)	0,243	0,131
Нарушение толерантности к глюкозе	30 (3,7)	35 (1,6)	10 (1,7)	0,0005	0,023
СД 1-го типа	3 (0,4)	6 (0,3)	4 (0,7)	0,710	0,466
СД 2-го типа	92 (11,3)	110 (5,0)	65 (10,8)	0,0005	0,759
Заболевание (кроме злокачественного) или нарушение функции щитовидной железы	50 (5,4)	99 (4,3)	36 (5,5)	0,149	0,958
Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ ≥25,0 кг/м ²)	560 (68,4)	1 364 (60,3)	486 (77,1)	0,0005	0,0005
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²)	237 (28,9)	543 (24,0)	223 (35,4)	0,005	0,009

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнительная оценка частоты сопутствующих или перенесенных заболеваний в группах 1 и 3
Table 3. Comparative assessment of the frequency of concomitant or previous diseases in groups 1 and 3

Заболевание	ОШ (95% ДИ)	
	с поправкой на пол, возраст	с поправкой на пол, возраст, факторы риска заболевания
АГ	2,190 (1,689–2,838)*	2,213 (1,651–2,967)*
ИБС	2,142 (1,339–3,426)*	1,517 (0,897–2,565)
Стенокардия	3,087 (1,634–5,832)*	2,518 (1,265–5,012)*
ИМ	1,645 (0,697–3,882)	1,163 (0,449–3,008)
ОНМК	3,323 (1,265–8,729)*	2,578 (0,844–7,870)
Нарушение ритма сердца	0,791 (0,376–1,662)	0,540 (0,231–1,260)
Нарушение толерантности к глюкозе	2,211 (1,035–4,727)*	2,150 (0,964–5,796)
СД 1-го типа	0,777 (0,165–3,656)	Нд
СД 2-го типа	1,646 (1,144–2,369)*	1,395 (0,934–2,083)
Заболевание (кроме злокачественного) или нарушение функции щитовидной железы	1,073 (0,665–1,771)	Нд
Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м ²)	0,815 (0,629–1,055)	Нд
Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²)	0,845 (0,664–1,074)	Нд

Примечание. Факторы риска: АГ – избыточная масса тела, курение, СД; ИБС, стенокардии, ИМ – избыточная масса тела, курение, АГ, СД; ОНМК – избыточная масса тела, курение, АГ, СД, нарушение ритма сердца; нарушения толерантности к глюкозе, СД 2-го типа – ожирение, АГ. Нд – нет данных (ОШ с поправками на факторы риска не рассчитывали). * – различия статистически значимы.

женского пола, на следующем этапе анализа в рамках логистической регрессии был произведен расчет ОШ наличия сопутствующих или перенесенных заболеваний с введением поправок на пол и возраст пациентов, а также на пол, возраст и факторы риска сопутствующего или перенесенного заболевания.

Результаты расчетов представлены в табл. 3. После введения поправки на пол и возраст пациенты с ПсА имели статистически значимо более высокие шансы наличия АГ, ИБС, стенокардии, перенесенного ОНМК, а также нарушения толерантности к глюкозе и СД 2-го типа.

При введении поправок на пол, возраст и факторы риска заболеваний сохранялась статистическая значимость различий для АГ и стенокардии. Для АГ ОШ – 2,213 (95% доверительный интервал, ДИ 1,651–2,967), для стенокардии ОШ – 2,518 (95% ДИ 1,265–5,012; см. табл. 3).

Обсуждение. Общепризнано, что распространенность ряда сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний эндокринной системы у пациентов с псориазом выше, чем в общей популяции [1]. Более высокая, нежели в общей популяции, частота кардиометаболических заболеваний отмечается и при ПсА [2]. Доказательные данные получены в систематических обзорах и метаанализах, а также в качественных когортных исследованиях, проведенных на больших выборках пациентов. Так, в метаанализах наблюдательных исследований показано, что пациенты с псориазом имеют более высокую распространенность АГ по сравнению с таковой в общей популяции, при этом шансы ее наличия при тяжелом псориазе выше, чем при легком [7, 8].

Согласно выводам другого метаанализа, пациенты с псориазом имеют более высокий риск ИМ и ОНМК [9]. В крупном когортном исследовании с учетом поправки на традиционные факторы риска риск значительного нежелательного

сердечно-сосудистого явления (ИМ, ОНМК, сердечно-сосудистой смерти) был выше у пациентов с псориазом, не получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП), у пациентов с ПсА, не получавших БПВП, а также у пациентов с тяжелым псориазом, получавших БПВП, по сравнению с таковым в контрольной группе [10].

Пациенты с псориазом имеют более высокую, чем в общей популяции, общую [11, 12] и сердечно-сосудистую смертность [12, 13]. В то же время результаты изучения смертности у больных ПсА противоречивы [14]. Так, в двух когортных исследованиях общая и сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ПсА не превышала таковую в общей популяции [11, 13].

По данным метаанализов, распространенность метаболического синдрома [15], ожирения [16], СД 2-го типа [17] при псориазе выше, чем в общей популяции, а вероятность наличия СД 2-го типа наиболее высока у больных ПсА [18]. К тому же, по данным метаанализа 2022 г., риск возникновения СД 2-го типа при ПсА был выше, чем при отсутствии ревматических заболеваний [19]. При этом распространенность метаболического синдрома при ПсА оказалась в 1,6 раза выше, чем при псориазе без ПсА [20].

Сопоставление распространенности сопутствующей патологии было проведено по данным других регистров пациентов с псориазом. При схожих демографических характеристиках (средний возраст на момент включения 45 и 49 лет, доля больных женского пола 40 и 42% в группах пациентов с псориазом и с ПсА соответственно) распространенность избыточной массы тела или ожирения у пациентов, включенных в испанский регистр Biobadaderm, при псориазе достигала 66%, при ПсА – 71%, распространенность АГ – соответственно 21 и 29%, СД – 11 и 14% (статистически значимые различия

между группами не выявлены), ИБС — 3 и 3% [21], а в нашем исследовании аналогичные показатели составили соответственно: 60 и 68%; 23 и 45% (все различия статистически значимы); 5,0 и 11,3%; 2,2 и 5,8%.

По данным обследования больных псориазом регистра PSOLAR, имеющего схожие критерии включения, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при ПсА также была выше, чем без ПсА. Так, АГ имела соответственно у 37,2 и 26,9% пациентов, ИБС — у 4,2 и 2,5%, стенокардия — у 2,1 и 1,1%, ИМ перенесли 3,4 и 2,2%, транзиторную ишемическую атаку/ОНМК — 1,6 и 1,1%. При этом в двух указанных группах регистра PSOLAR больные имели гораздо более высокие средний ИМТ ($30,4 \pm 7,1$ и $31,9 \pm 7,1$ кг/м²), распространенность избыточной массы тела/ожирения (78 и 85,2%) и ожирения (44,9 и 55,4% соответственно) по сравнению с российскими пациентами [22].

Стоит отметить более высокую частоту сопутствующей патологии у пациентов с ПсА, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК, по сравнению с соответствующими показателями Общероссийского регистра (ОРР) пациентов с ПсА. На фоне сравнимого среднего ИМТ ($28,2 \pm 6,3$ и $27,7 \pm 0,23$ кг/м² соответственно) [23] распространенность АГ составляет 45,0 и 31,6%, СД 1-го и 2-го типов — 11,7 и 7,2%, ИБС — 5,8 и 3,6%, заболеваний щитовидной железы — 5,4 и 2,9% соответственно [24, 25].

Среди возможных причин такой существенной разницы показателей можно предположить различия демографических характеристик (среди пациентов с ПсА, включенных в регистр РОДВК, большинство составляют мужчины, среди пациентов с ПсА в ОРР — женщины, при этом среди мужчин преобладают лица молодого возраста), а также превалирование в ОРР пациентов с нетяжелыми формами псориаза (псориаз с Body Surface Area, BSA >10% зарегистрирован только у 7,8% больных), тогда как в регистр РОДВК входят пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA >10%) [5, 24, 25].

По данным проведенного нами анализа, у российских пациентов с ПсА выявлена более высокая частота ряда кардиометаболических заболеваний, чем у всех пациентов с псориазом без ПсА (группа 2). Более того, включение в анализ группы 3 позволило установить, что распространенность некоторых кардиометаболических заболеваний у пациентов с ПсА выше, чем у пациентов с псориазом без ПсА и низкой вероятностью его развития.

После введения поправки на пол и возраст мы установили, что российские пациенты с ПсА имеют более высокие по сравнению с пациентами с псориазом и низкой вероятностью ПсА (группа 3) шансы следующих кардиометаболических заболеваний: АГ (ОШ 2,190; 95% ДИ 1,689–2,838), стенокардии (ОШ 3,087; 95% ДИ 1,634–5,832), ОНМК (ОШ 3,323; 95% ДИ 1,265–8,729), нарушения толерантности к глюкозе (ОШ 2,211; 95% ДИ 1,035–4,727), СД 2-го типа (ОШ 1,646; 95% ДИ 1,144–2,369). Однако после введения поправок на пол, возраст и факторы риска соответствующих сопутствующих или перенесенных заболеваний статистическая значимость различий сохранялась только для АГ и стенокардии (см. табл. 3).

Аналогично в исследовании J.A. Husted и соавт. [26] АГ, СД 2-го типа и ожирение при ПсА встречались значимо чаще, чем при псориазе без ПсА. Однако в многопараметрической модели с поправкой на демографические характеристики, факторы риска и другие коморбидные заболевания

статистическая значимость различий сохранялась только для АГ.

Особенностью проведенного нами анализа можно считать включение в сравнение группы 3, отобранной по продолжительности псориаза. Это было сделано с целью минимизации возможности включения в группу сравнения пациентов с уже имеющимся, но еще не диагностированным ПсА, а также пациентов, у которых еще высока вероятность его развития, и, соответственно, для исключения возможного влияния этого фактора на результаты исследования.

Большинство исследований, в которых сравниваются больные псориазом с ПсА и без него, проводятся при допущении, что пациенты, включенные в группу сравнения, не имеют ПсА и что он не разовьется у них в будущем [27]. Тем не менее, согласно данным литературы, распространенность недиагностированного ПсА у пациентов с псориазом, получающих медицинскую помощь у дерматовенерологов, может быть существенной — до 29% [28]. Задержка с диагностикой ПсА может составлять 2–4 года [29–31].

В большинстве случаев диагноз ПсА устанавливается в первые годы после возникновения псориаза [6, 32]. Это явилось обоснованием для выбора продолжительности псориаза в качестве критерия включения в группу 3. Считается, что средний срок развития ПсА у пациентов с псориазом составляет около 10 лет [33]. Но поскольку распределение числа пациентов по срокам установления диагноза ПсА не является нормальным и смещено влево [6, 32], мы сочли целесообразным осуществить отбор в группу 3 по непараметрическому критерию. В связи с этим в качестве порогового показателя нами было принято значение 75-го процентиля сроков установления диагноза ПсА. Применение значений 75-го процентиля для 10-летних групп возраста начала псориаза основано на выявленной нами ранее обратной гетероскедастичной зависимости сроков установления диагноза ПсА от возраста начала псориаза и разработанной методике прогнозирования сроков установления диагноза ПсА [6].

Использование таких критериев отбора в группу 3 привело к тому, что пациенты в этой группе оказались статистически и клинически значимо старше (в среднем почти на 10 лет) больных ПсА. Как следствие, показатели распространенности сопутствующих и перенесенных кардиометаболических заболеваний, для большинства из которых возраст является фактором риска, в группе пациентов с ПсА и группе 3 были сопоставимы и статистически значимых различий не имели.

Влияние пола и возраста было нивелировано при расчете ОШ посредством логистической регрессии с введением поправок на эти демографические характеристики. При введении поправок на факторы риска исследуемых заболеваний нами были получены значимые различия между группами по распространенности АГ и стенокардии.

Важно отметить, что выявление сопутствующих заболеваний у больных псориазом с ПсА и без него имеет важное значение для выбора оптимальной тактики ведения пациента [2, 34].

Данное исследование может иметь ограничения, связанные с возможностью систематических ошибок и влияния искажающих факторов, обусловленных его регистровым наблюдательным дизайном и различным качеством многоцентровых данных [35].

Заключение. У российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом отмечается высокая распространенность кардиометаболических заболеваний. Пациенты с ПсА имеют более высокую вероятность развития АГ и стенокардии, чем пациенты с псориазом без ПсА и низкой вероятностью его

возникновения. Целесообразно регулярное проведение мероприятий, направленных на выявление сопутствующей кардиометаболической патологии в ходе лечения и диспансерного наблюдения врачами-специалистами больных псориазом с ПсА и без него.

Благодарности

Регистр пациентов с псориазом РОДВК является результатом работы многих людей. Авторы выражают благодарность руководителям и сотрудникам медицинских организаций и кафедр, вносящих вклад в ведение регистра.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
2. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Mar 2;13:1759720X21998279. doi: 10.1177/1759720X21998279
3. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 18;19(1):102. doi: 10.1186/s13075-017-1315-z
4. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, et al. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Dec;70(12):1756-63. doi: 10.1002/acr.23567
5. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):33-41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):33-41. (In Russ.)].
6. Богданова ЕВ. Возраст пациента при первых клинических проявлениях псориаза как прогностический фактор сроков установления диагноза псориазического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):41-8. [Bogdanova EV. The age at first cutaneous manifestation of psoriasis as a prognostic factor in the timing of psoriatic arthritis diagnosis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(4):41-8. (In Russ.)].
7. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):433-42. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835bcce1
8. Duan X, Liu J, Mu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19303. doi: 10.1097/MD.00000000000019303
9. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 4;2(2):e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062
10. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
11. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):149-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202424
12. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1332-43. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.037
13. Ogdie A, Maliha S, Shin D, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):907-11. doi: 10.1093/rheumatology/kew502
14. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101692. doi: 10.1016/j.berh.2021.101692
15. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):654-62. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015
16. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012 Dec 3;2(12):e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26
17. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):84-91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406
18. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013 Oct;169(4):783-93. doi: 10.1111/bjd.12473
19. Yuan Z, Guo Y. Risk of incident type 2 diabetes in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Rheum Dis*. 2022 Sep;25(9):1029-37. doi: 10.1111/1756-185X.14375
20. Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, Pile K. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2021 Sep;24(9):1112-20. doi: 10.1111/1756-185X.14147
21. Perez-Plaza A, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Comparison of phenotype, comorbidities, therapy and adverse events between psoriatic patients with and without psoriatic arthritis. Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jun;31(6):1021-8. doi: 10.1111/jdv.14188
22. Kavanaugh A, Papp K, Gottlieb AB, et al. Demography, baseline disease characteristics, and treatment history of psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis enrolled in the PSOLAR registry. *BMC Rheumatol*. 2018 Sep 29;2:29. doi: 10.1186/s41927-018-0034-7
23. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логина ЕЮ и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим артритом: данные Общероссийского регистра. Терапевтических архив. 2021;93(5):573-80. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(5):573-80. (In Russ.)].
24. Логина ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориазическим артритом. Современная ревматология. 2020;14(3):19-26. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Korsakova YuL,

- et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(3):19-26. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-19-26
25. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логина ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275-81. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EI, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2021;59(3):275-81 (In Russ.)].
26. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Dec;63(12):1729-35. doi: 10.1002/acr.20627
27. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):153-66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
28. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):736-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706
29. Karmacharya P, Wright K, Achenbach SJ, et al. Diagnostic Delay in Psoriatic Arthritis: A Population-based Study. *J Rheumatol*. 2021; 48(9):1410-16. doi: 10.3899/jrheum.201199
30. Guillen Astete CA, Gaité Gonzalez I, Zurita Prada PA, Urrego Laurin C. Delay and Diagnostic Pathway of Patients with Psoriatic Arthritis in Spain. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Jul 6;S1699-258X(20)30137-6. doi: 10.1016/j.reuma.2020.05.009. Online ahead of print.
31. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Сроки развития и установления диагноза псориатического артрита у российских пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):48-54. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Periods till Psoriatic Arthritis Onset and Diagnosis in Russian Patients with Moderate to Severe Psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2023;99(1):48-54. (In Russ.)].
32. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1; 56(12):2109-13. doi: 10.1093/rheumatology/kex323.
33. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557.
34. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017 Jan 30;8(1):e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279
35. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом). Вестник РАМН. 2021;76(2):177-86. [Kubanov AA, Bogdanova EV. What Are Patient Registries And Why Are They Needed (Through a Number of Examples of Psoriasis Registries). *Vestnik RAMN*. 2021;76(2):177-86. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.11.2022/29.01.2023/2.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Рукопись подготовлена за счет финансирования по месту работы авторов.

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 article was prepared at the expense of funding at the place of work of the authors.

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.

Богданова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>

Кубанов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Факторы риска развития асептического некроза головки бедренной кости у пациентов с системной красной волчанкой

Кушнарева И.Г., Попкова Т.В., Макаров М.А., Храмов А.Э.

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

Цель исследования — выявить факторы риска развития асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) и остеоартрита (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) по данным ретроспективного анализа.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены данные историй болезни 103 пациентов с СКВ, которым проводилось тотальное эндопротезирование (ТЭ) ТБС (у 82 пациентов — одностороннее, у 21 — двустороннее). Общий период наблюдения колебался от 2 лет до 21 года. Среди больных, включенных в исследование, преобладали женщины (86,4%), соотношение женщин и мужчин — 7:1. На момент операции возраст женщин составлял в среднем $36,3 \pm 13,25$ года, мужчин — $36,2 \pm 9,57$ года, длительность заболевания — $168,0 \pm 132,5$ мес. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI-2K. Все пациенты принимали глюкокортикоиды (ГК). Средняя продолжительность лечения ГК — $89,0 \pm 87,2$ мес. Иммуносупрессивную терапию получали 71,8% больных: гидроксихлорохин — 55,3%, азатиоприн — 10,7%, метотрексат — 5,8%. Функциональный статус ТБС определяли по шкале Харриса, к моменту операции средний счет составлял $45,6 \pm 13,1$ балла. Интенсивность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале и достигала в среднем $70,1 \pm 16,0$ мм.

Результаты и обсуждение. У 58,5% больных СКВ показанием для ТЭ служил АНГБК (1-я группа) и у 41,6% — ОА ТБС (2-я группа). На момент ТЭ длительность болезни и возраст во 2-й группе были больше, чем в 1-й ($p < 0,05$). Анализ отдельных клинических проявлений СКВ, предшествовавших развитию патологии ТБС, выявил, что с развитием АНГБК ассоциировались такие признаки, как артрит и наличие антинуклеарного фактора — АНФ ($p = 0,022$ и $p = 0,04$ соответственно). В дебюте заболевания пациенты 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы чаще имели поражение кожи, почек и серозит ($22,9$ и $20,5\%$; $14,5$ и $11,7\%$; $68,7$ и $64,7\%$ соответственно), но у них реже встречалось травмирование слизистых оболочек и центральной нервной системы — ЦНС ($14,5$ и $23,5\%$; $10,4$ и $17,6\%$ соответственно). Однако эти различия не достигали статистической значимости. Практически все указанные проявления болезни, за исключением поражения слизистых оболочек и ЦНС, чаще наблюдались у пациентов с развитием АНГБК, что свидетельствует о более высокой активности болезни в дебюте СКВ. На момент ТЭ ТБС мы не обнаружили взаимосвязи активности СКВ с формированием АНГБК и ОА ТБС. У пациентов 1-й и 2-й групп в одинаковом числе случаев имела низкая ($56,2$ и $58,8\%$ соответственно) и умеренная ($35,4$ и $32,4\%$ соответственно) степень активности по SLEDAI-2K. Отсутствие активности (SLEDAI-2K — 0 баллов) наблюдалось у пациентов обеих групп также с одинаковой частотой ($8,3$ и $8,8\%$ случаев соответственно). Ассоциации кумулятивной и суточной дозы ГК с развитием АНГБК и ОА ТБС не выявлено. В 1-й группе средняя суточная доза ГК была несколько больше, а кумулятивная доза — меньше, чем во 2-й ($8,59 \pm 4,75$ и $7,79 \pm 5,39$ мг; $20,0 \pm 11,9$ и $23,8 \pm 19,2$ г соответственно), однако эти различия были незначимы ($p > 0,05$).

Заключение. У больных СКВ частота развития АНГБК и ОА ТБС была сопоставимой. На момент ТЭ ТБС больные СКВ с ОА ТБС были старше и имели большую длительность заболевания, чем пациенты с АНГБК. Факторами риска возникновения АНГБК являлись артрит и позитивность по АНФ в дебюте СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; асептический некроз кости; остеоартрит тазобедренного сустава; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Контакты: Ирина Геннадьевна Кушнарева; Dr.Kushnareva@yandex.ru

Для ссылки: Кушнарева ИГ, Попкова ТВ, Макаров МА, Храмов АЭ. Факторы риска развития асептического некроза головки бедренной кости у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2023;17(2):44–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-44-49

Risk factors for the femoral head aseptic necrosis development in patients with systemic lupus erythematosus

Kushnareva I.G., Popkova T.V., Makarov M.A., Khramov A.E.

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

Objective: to identify risk factors for the development of the femoral head aseptic necrosis (FHAN) and osteoarthritis (OA) of the hip joint (HJ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) according to a retrospective analysis.

Material and methods. The retrospective study included data from the case histories of 103 patients with SLE who underwent total hip arthroplasty (HA) (unilateral in 82 patients, bilateral in 21). The total follow-up period ranged from 2 years to 21 years. Among the patients included in the

study, the majority were women (86.4%), the ratio of women and men was 7:1. At the time of surgery, the average age of women was 36.3 ± 13.25 years, men — 36.2 ± 9.57 years, duration of the disease — 168.0 ± 132.5 months. SLE activity was assessed using the SLEDAI-2K scale. All patients were taking glucocorticoids (GC). The average duration of GC treatment was 89.0 ± 87.2 months. 71.8% of patients received immunosuppressive therapy: hydroxychloroquine — 55.3%, azathioprine — 10.7%, methotrexate — 5.8%. The functional status of hip joint was determined using the Harris scale; by the time of surgery, the average score was 45.6 ± 13.1 points. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale and reached an average of 70.1 ± 16.0 mm.

Results and discussion. In 58.5% of patients with SLE, the indication for HA was FHAN (Group 1) and in 41.6% — OA of HJ (Group 2). At the time of HA, the duration of the disease was longer and the age was higher in group 2 than in group 1 ($p < 0.05$). An analysis of individual clinical manifestations of SLE that preceded the development of HJ pathology revealed that arthritis and the presence of an antinuclear factor, ANF, were associated with the development of FHAN ($p = 0.022$ and $p = 0.04$, respectively). At the onset of the disease, patients of the 1st group, compared with patients of the 2nd group, more often had lesions of the skin, kidneys and serositis (22.9 and 20.5%; 14.5 and 11.7%; 68.7 and 64.7 %, respectively), but they were less likely to have mucous membranes and the central nervous system (CNS) involvement (14.5 and 23.5%; 10.4 and 17.6%, respectively). However, these differences did not reach statistical significance. Almost all of these disease manifestations, with the exception of the mucous membranes and the CNS lesions, were more often observed in patients with the development of FHAN, which indicates a higher activity of the disease at the onset of SLE. At the time of HA, we did not find any relationship between SLE activity and FHAN formation and hip OA. Patients of the 1st and 2nd groups in the same number of cases had mild (56.2 and 58.8%, respectively) and moderate (35.4 and 32.4%, respectively) activity according to SLEDAI-2K. No activity (SLEDAI-2K — 0 points) was also observed in patients of both groups with the same frequency (8.3 and 8.8% of cases, respectively). Associations of cumulative and daily doses of GC with the development of FHAN and OA of HJ were not revealed. In the 1st group, the average daily dose of GC was slightly higher, and the cumulative dose was less than in the 2nd group (8.59 ± 4.75 and 7.79 ± 5.39 mg; 20.0 ± 11.9 and 23.8 ± 19.2 g, respectively), but these differences were not significant ($p > 0.05$).

Conclusion. In SLE patients, the incidence of FHAN and HJ OA was comparable. At the time of HA, SLE patients with HJ OA were older and had a longer duration of the disease than patients with FHAN. The risk factors for FHAN were arthritis and ANF positivity at the onset of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; aseptic bone necrosis; hip osteoarthritis; total hip arthroplasty.

Contact: Irina Gennadievna Kushnareva; Dr.Kushnareva@yandex.ru

For reference: Kushnareva IG, Popkova TV, Makarov MA, Khramov AE. Risk factors for the femoral head aseptic necrosis development in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):44–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-44-49

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов. Она сопровождается широким спектром клинических и лабораторных проявлений, сочетание и степень выраженности которых индивидуальны у каждого пациента [1].

Асептические некрозы костей (АНК) являются тяжелым осложнением СКВ, наблюдаются преимущественно у лиц молодого возраста, характеризуются выраженным болевым синдромом, нарушением функции суставов, снижением качества жизни и инвалидизацией [2, 3]. Частота АНК при СКВ колеблется от 2,8 до 40% [4, 5]. Как показывают длительные наблюдения, 2/3 пациентов имеют множественные АНК, при этом чаще всего поражается головка бедренной кости [6].

Гистологически АНК характеризуется субхондральным костным некрозом, захватывающим костный мозг, с последующим образованием костного секвестра и развитием остеоэксцелероза [7].

Важно отметить, что рентгенологический диагноз асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), как правило, значительно запаздывает. Болевой синдром на месяцы, а в некоторых случаях и на годы предшествует появлению очевидных рентгенологических изменений. Пациенты обращаются к ортопедам за хирургическим лечением, когда консервативная терапия неэффективна и ввиду выраженного болевого синдрома резко снижается качество жизни — от хромоты при ходьбе до ограничения повседневного самообслуживания [8].

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) тазобедренного сустава (ТБС) является основным методом лечения больных

СКВ с АНГБК, и частота его проведения постоянно растет. По данным С.Н. Chen и соавт. [9], у пациентов с СКВ потребность в ТЭ ТБС выше, чем у лиц без СКВ. Необходимо отметить, что в последние годы основным показанием к ТЭ ТБС у больных СКВ становится не АНГБК, а остеоартрит (ОА) ТБС [10, 11]. Однако АНГБК по-прежнему остается одной из главных причин хирургического вмешательства. Поэтому крайне актуально своевременное выявление и лечение пациентов с АНГБК, а выделение факторов риска развития АНК может представлять большой интерес [12, 13]. В многочисленных исследованиях описан широкий спектр факторов риска прогрессирования АНК при СКВ, среди которых выделяют использование глюкокортикоидов (ГК), а также отдельные клинические проявления заболевания, в том числе поражение суставов, нейропсихические нарушения, серозит, активность болезни и т. д. [14].

Цель исследования — выявить факторы риска развития АНГБК и ОА ТБС у пациентов с СКВ по данным ретроспективного анализа.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены данные истории болезни 103 пациентов с диагнозом СКВ, которым проводилось ТЭ ТБС (82 из них выполнено одностороннее протезирование, 21 — двустороннее). Больных госпитализировали в отделение травматологии и ортопедии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 1998–2018 гг. Длительность наблюдения варьировалась от 2 лет до 21 года.

Диагноз СКВ устанавливали согласно классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) [4]. Клиническая характеристика пациентов до оперативного лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных (n=103)
Table 1. Characteristics of patients (n=103)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужской женский	13 (12,6) 90 (87,3)
Возраст, годы, M±σ	36,2±12,6
Длительность заболевания, мес, M±σ	168,0±132,5
Степень активности, n (%): ремиссия (SLEDAI-2K — 0 баллов) низкая активность (SLEDAI-2K — 1–5 баллов) средняя активность (SLEDAI-2K — 6–10 баллов)	10 (9,7) 61 (59,2) 32 (31,1)
Счет по шкале Харриса, M±σ	45,6±13,1
Интенсивность боли по ВАШ, мм, M±σ	70,1±16,0

В группе больных СКВ, включенных в исследование, преобладали женщины (87,3%), соотношение женщин и мужчин — 7:1. Средний возраст женщин на момент операции составил 36,3±13,25 года, мужчин — 36,2±9,57 года, длительность заболевания — 168,0±132,5 мес.

Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI-2K (Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000) [15]. Ремиссия СКВ отмечалась у 9,7% пациентов, низкая активность — у 59,2%, средняя активность — у 31,1%.

Все больные получали ГК, суточная доза которых варьировалась от 5 до 10 мг, кумулятивная — от 1,8 до 62,6 г в пересчете на преднизолон. Средняя длительность лечения ГК составила 89,0±87,2 мес.

Иммуносупрессивную терапию назначали 71,8% пациентов: гидроксихлорохин — 55,3%, азатиоприн — 10,7%, метотрексат — 5,8%.

Для оценки функции ТБС использовали шкалу Харриса (Harris Hip Score) [16] (средний счет к моменту операции — 45,6±13,1 балла). Интенсивность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и составляла в среднем 70,1±16,0 мм [17].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Количественные параметры выражены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Номинальные исчисляемые признаки (типа «да» или «нет») анализировались с помощью таблицы сопряженности, коэффициента χ^2 Фишера–Пирсона и коэффициента сопряженности — ϕ . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Все больные СКВ с поражением ТБС отмечали выраженный болевой синдром механического характера, ограничение движений, снижение опороспособности конечности и ограничение самообслуживания.

После выполнения 84 из 103 ТЭ ТБС проводили исследование операционного материала головок бедренных костей с его описанием. У одной группы пациентов поражение ТБС было связано с развитием АНГБК, у другой — ОА ТБС.

По данным протоколов ТЭ, у пациентов с АНГБК (n=48) хрящ головки бедренной кости был сохранен, однако отмечалось его полнослойное отслоение в виде «яичной скорлупы», тогда как субхондральная кость была разрушена. У некоторых пациентов после вывиха головки хрящ оставался в вертлужной впадине. У 10 пациентов данной группы,

помимо поражения ТБС, диагностированы АНК других областей: костей запястья, мышелков бедренных костей, головок плечевых костей.

У другой группы больных (n=34) согласно протоколам операции суставная поверхность головки бедренной кости была деформирована, хрящ местами стерт, также был поврежден хрящ вертлужной впадины, по ее краям отмечались выраженные остеофиты. Данная картина была характерна для ОА ТБС.

В 2 случаях были описаны ложный сустав и частичный лизис головки бедренной кости в связи с предшествующим переломом шейки бедренной кости.

Для выявления факторов риска развития АНГБК и ОА ТБС мы разделили

больных на две группы: в 1-ю включены 48 (58,5%) пациентов с АНГБК, во 2-ю — 34 (41,6%) с ОА ТБС (табл. 2).

У больных СКВ АНГБК и ОА ТБС встречались в 58,5 и 41,6% случаев соответственно ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что на момент ТЭ длительность болезни и возраст у пациентов 2-й группы были больше, чем у больных 1-й группы: соответственно 41,05±14,64 и 32,50±9,33 года ($p = 0,009$); 121,87±110,35 и 64,65±48,41 мес ($p = 0,01$).

Обсуждение. В работе V.C. Mertelsmann и соавт. [11] было установлено, что у пациентов с СКВ старше 45 лет изменилась потребность в ТЭ по сравнению с таковой в более ранних исследованиях: частота ОА ТБС увеличилась с 23 до 61%, частота АНГБК снизилась с 53 до 24%. Можно предположить, что достигнутые в последнее время успехи в лечении СКВ препятствуют раннему разрушению суставов вследствие развития АНК, а значительное повышение продолжительности жизни с возрастом увеличивает потребность в ТЭ у женщин, страдающих СКВ.

При анализе отдельных клинико-лабораторных проявлений СКВ, предшествовавших развитию АНГБК и ОА ТБС, отмечено, что с АНГБК ассоциировались артрит и наличие антинуклеарного фактора (АНФ). Эти изменения у пациентов с АНГБК встречались значимо чаще, чем при ОА ТБС (в 81,2 и 64,7%, $p = 0,022$; 75 и 55%, $p = 0,04$ соответственно).

Полученные данные совпадают с результатами наблюдений других исследователей, показавших, что АНГБК соотносился с наличием в дебюте заболевания артрита, который является одним из основных факторов риска его развития [18, 19].

При сравнении других клинических проявлений СКВ в дебюте заболевания у пациентов 1-й группы чаще, чем у больных 2-й группы, встречались поражение кожи, почек и серозит — перикардит и/или плеврит (в 22,9 и 20,5%; 14,5 и 11,7%; 68,7 и 64,7% случаев соответственно), тогда как травмирование слизистых оболочек и ЦНС несколько чаще наблюдалось у пациентов с ОА ТБС. Однако эти различия не достигали статистической значимости.

Интересно, что практически все указанные проявления болезни, за исключением поражения слизистых оболочек и ЦНС, чаще отмечались у пациентов с АНГБК, что свидетельствует о более высокой активности болезни в дебюте СКВ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления СКВ в дебюте заболевания, n (%)
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of SLE at the onset of the disease, n (%)

Проявления	АНГБК (n=48)	ОА ТБС (n=34)	p
Поражение кожи	11 (22,9)	7 (20,5)	0,303
Поражение слизистых оболочек	7 (14,5)	8 (23,5)	0,372
Артрит*	39 (81,2)	22 (64,7)	0,022
Серозит (плеврит и/или перикардит)	33 (68,7)	22 (64,7)	0,588
Люпус-нефрит (гистологически установленный)	7 (14,5)	4 (11,7)	0,769
Поражение ЦНС	5 (10,4)	6 (17,6)	0,209
Гематологические нарушения	17 (35,4)	17 (50,0)	0,097
АНФ*	36 (75)	19 (55)	0,040
Иммунологические нарушения (антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину)	30 (62,5)	24 (70,5)	0,177

Примечание. * – p 0,05; ЦНС – центральная нервная система.

С. Shengbao и соавт. [20], анализируя приведенные показатели, выделили факторы, которые ассоциируются с развитием АНК. К ним относятся поражение почек (отношение шансов, ОШ 5,9; 95% доверительный интервал, ДИ 1,8–19,4), артрит (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,5–18,6), развившийся в первый год после начала СКВ, гематологические нарушения (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,5–2,5) и наличие антител к кардиолипину (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,5–2,4) в сыворотке крови за 3 года до возникновения АНГБК.

Эти результаты совпадают с данными наблюдений других исследователей, которые продемонстрировали связь АНГБК при СКВ с отдельными клиническими признаками заболевания, в том числе с поражением суставов, почек, нейропсихическими проявлениями, гематологическими изменениями, феноменом Рейно, серозитом, высокой активностью [21–23].

В отношении иммунологических маркеров в настоящее время существует единое мнение, которое представлено в нескольких исследованиях [5, 24]. В этих работах показано, что аутоантитела и другие иммунологические маркеры не предрасполагают к развитию АНК, за исключением IgM-антител к кардиолипину, наличие которых увеличивает риск его возникновения. Однако данные этих исследований отличаются от результатов, полученных в нашей работе. У 36 (75%) пациентов с СКВ наблюдалась ассоциация позитивности АНФ с формированием АНК (ОШ 2,4; 95% ДИ 0,9–6,1; p=0,040).

В ряде работ обнаружена связь между развитием АНГБК и активностью СКВ [6, 25]. S.C. Fialho и соавт. [24] показали, что после установления диагноза СКВ активность заболевания является основным прогностическим фактором развития АНК. Данные метаанализа [6], в котором проанализирована ассоциация активности СКВ с частотой развития АНГБК у 1119 пациентов, свидетельствовали об активности болезни как независимом факторе риска АНГБК (p=0,002).

В нашем исследовании на момент ТЭ различий в активности СКВ у пациентов с АНГБК и ОА ТБС не выявлено. У больных 1-й и 2-й групп частота низкой (SLEDAI-2K – 1–5 баллов у 56,2 и 58,8% пациентов соответственно) и умеренной (SLEDAI-2K – 6–10 баллов у 35,4 и 32,4%) степени

активности СКВ была одинаковой. Ремиссия (SLEDAI-2K – 0 баллов) наблюдалась у больных обеих групп также в одинаковом числе случаев: 8,3 и 8,8% соответственно. На момент ТЭ высокой активности СКВ не зафиксировано.

Возможно, полученные результаты, отражающие некоторые противоречия при анализе этого показателя, связаны с длительностью наблюдения, которая варьировалась от 2 лет до 21 года. За это время изменились стандарты оформления историй болезни, что могло послужить причиной более объективной оценки этого параметра.

В ряде исследований показано, что развитие АНГБК при СКВ ассоциируется с общей кумулятивной дозой ГК и более высокой средней суточной дозой ГК [6, 26–28]. Однако S.S. Shaharig и соавт. [29] не обнаружили связи между кумулятивной дозой ГК и развитием АНК, что согласуется с нашими данными.

Ассоциации между кумулятивной и суточной дозами ГК с развитием АНГБК и ОА ТБС в настоящем исследовании не наблюдалось. При сравнении двух групп по этим показателям различий не выявлено. В 1-й группе суточная доза ГК была несколько выше, а кумулятивная – ниже, чем во 2-й (в среднем 8,59±4,75 и 7,79±5,39 мг; 20010±11953 и 23846,58±19273,53 мг; p>0,05), но эти расхождения незначимы.

Можно предположить, что большая средняя суточная доза ГК в 1-й группе связана с высокой активностью заболевания в анамнезе, а большая кумулятивная доза ГК во 2-й группе обусловлена длительностью заболевания и более продолжительным лечением ГК (64,65±48,41 и 121,87±110,35 мес, p=0,01).

Показано, что прием гидроксихлорохина не влиял на развитие АНГБК [30, 31]. Среди иммуносупрессивных препаратов наиболее существенная ассоциация отмечена с применением циклофосфамида [32, 33]. В настоящем исследовании различий между группами по числу пациентов, получающих гидроксихлорохин и цитостатики, также не отмечено (p>0,05).

Заключение. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что основным показателем к ТЭ ТБС у пациентов с СКВ является не только АНГБК, но и ОА

ТБС. У больных СКВ частота развития АНГБК и ОА ТБС была сопоставима.

На момент ТЭ пациенты с СКВ и ОА ТБС были старше и имели большую длительность заболевания. Факторами

риска формирования АНГБК являлись артрит и позитивность по АНФ в дебюте СКВ. Связи между использованием препаратов для лечения СКВ и развитием АНГБК и ОА ТБС не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С.113-41.
[Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41].
2. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: Prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012. Epub 2017 May 22.
3. Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug; 25:13-24. doi: 10.1385/CRIAI:25:1:13.
4. Prasad R, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The role of noncorticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in SLE: A nested case-control study of inception patients. *Lupus*. 2007;16(3):157-62. doi: 10.1177/0961203306075771.
5. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Jul-Aug;35(4): 700-10. Epub 2017 Feb 24.
6. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2001 Dec;60(12):1145-8. doi: 10.1136/ard.60.12.1145.
7. Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Аvascularный некроз головки бедренной кости. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(1):27-35.
[Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Avascular necrosis of the femoral head. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):27-35. (In Russ.)].
8. Konstantinos NM, Apostolos HK, Sokratis EV, et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*. 2007 Jul;63(1):16-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019. Epub 2007 Jun 6.
9. Chen CH, Hsu CW, Lu MC. Risk of joint replacement surgery in Taiwanese female adults with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jul 6;20(1):314. doi: 10.1186/s12891-019-2698-6.
10. Mukherjee S, Culliford D, Arden N, Edwards C. What is the risk of having a total hip or knee replacement for patients with lupus? *Lupus*. 2015 Feb;24:198-202. doi: 10.1177/0961203314547894. Epub 2014 Aug 19.
11. Mertelsmann VC, Lyman SL, Pan T, et al. Arthroplasty rates are increased among us patients with systemic lupus erythematosus: 1991–2005. *J Rheumatol*. 2014 May;41:1-8. doi: 10.3899/jrheum.130617. Epub 2014 Apr 1.
12. Kasturi S, Goodman S. Current perspectives on arthroplasty in systemic lupus erythematosus: Rates, outcomes, and adverse events. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Sep;18(9):59. doi: 10.1007/s11926-0160608-662.
13. Kennedy JW, Khan W. Total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Int J Rheumatol*. 2015;2015: 475489. doi: 10.1155/2015/475489. Epub 2015 Jul 8.
14. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10): 1462-76. doi: 10.3899/jrheum.170837. Epub 2018 Jul 1.
15. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2): 288-91.
16. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun;51(4):737-55.
17. Hawker G, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543.
18. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res*. 1995 Sep;8(3):137-45. doi: 10.1002/art.1790080305.
19. Муханов ВВ, Макаров СА, Макаров МА, Попкова ТВ. Отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава и определение неблагоприятных акторов риска раннего развития остеонекроза у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):351-6.
[Mukhanov VV, Makarov SA, Makarov MA, Popkova TV. Long-term results of hip arthroplasty and determination of unfavorable risk factors for early development of osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021; 59(3):351-6. (In Russ.)].
20. Shengbao C, Qianying C, Yanjun X, et al. Associations between glucocorticoids, antiphospholipid antibodies and femur head necrosis in patients with SLE: a directed acyclic graph-based multicentre study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Mar 29;13:1759720X211002677. doi: 10.1177/1759720X211002677. eCollection 2021.
21. Kunyakhm V, Foocharoen C, Mahakka-nukrauh A, et al. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 Jun;30(2):152-7.
22. Муханов ВВ, Рыбников АВ, Попкова ТВ, Макаров МА. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2): 191-7.
[Mukhanov VV, Rybnikov AV, Popkova TV, Makarov MA. Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):191-7. (In Russ.)].
23. Al Saleh J, El Sayed M, Salah N, et al. Predictors of avascular necrosis of the hip in Emiratis patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt J Immunol*. 2010;17(1):29-40.
24. Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(4):239-44. doi: 10.1177/0961203307076771.
25. Zhang K, Zheng Y, Jia J, et al. Systemic lupus erythematosus patients with high disease activity are associated with accelerated incidence of osteonecrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Jan; 37(1):5-11. doi: 10.1007/s10067-017-3820-5. Epub 2017 Sep 25.
26. Gurion R, Yang H, Li H, et al. Risk factors for the development of avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus patients. <https://acrabstracts.org/abstract/risk-factors-for-the-development-of-avascular-necrosis-in-pediatric-systemic-lupus-erythematosus-patients/>
27. Houssiau FA, N'Zeuseu Toukap A, Depresseux G, et al. Magnetic resonance imaging-detected avascular osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol*. 1998 Apr;37(4):448-53. doi: 10.1093/

rheumatology/37.4.448.

28. Yildiz N, Ardic F, Deniz S. Very early onset steroid-induced avascular necrosis of the hip and knee in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2008;47(22):1989-92. doi: 10.2169/internal-medicine.47.1038. Epub 2008 Nov 17.

29. Shaharir SS, Chua SH, Mohd R, et al. Risk factors for symptomatic Avascular Necrosis (AVN) in a multi-ethnic Systemic Lupus Erythematosus (SLE) cohort. *PLoS One*. 2021 Mar 19;16(3):e0248845. doi: 10.1371/journal.pone.0248845. eCollection 2021.

30. Joo YB, Sung YK, Shim JS, et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study. *Rheumatol Int*. 2015 May; 35(5):879-86. doi: 10.1007/s00296-014-3147-3. Epub 2014 Oct 10.

31. Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1998 May;27(5):352-4.

32. Fernandes EG, Guissa VR, Savioli C, et al. Osteonecrosis of the jaw on imaging

exams of patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Feb;50(1):3-15. doi: 10.1590/S0482-50042010000100002.

33. Calvo-Alen J, McGwin G, Toloza S, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):785-90. doi: 10.1136/ard.2005.040428. Epub 2005 Nov 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.12.2022/25.01.2023/30.01.2023

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.

Кушнарева И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3470-9726>

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

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Храмов А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>

Сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения

Призов А.П.¹, Загородний Н.В.¹, Лазко Ф.Л.¹, Никитин А.А.¹, Беляк Е.А.¹,
Лазко М.Ф.¹, Каменчук Я.А.², Ильина Е.А.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ООО «Гротекс», Санкт-Петербург

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²Россия, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, 71, стр. 2А

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, которое поражает более 80% лиц старше 55 лет и на последних стадиях приводит к инвалидности. Одним из безопасных неоперативных методов лечения ОА является использование внутрисуставных инъекции медицинских изделий гиалуроновой кислоты (ГЛК).

Цель исследования — сравнение вязкоупругих реологических свойств медицинских изделий ГЛК с различной концентрацией гиалуроната натрия (ГН), доступных для использования в Российской Федерации.

Материал и методы. Исследование проводилось с помощью модульного реометра MCR 302 (Anton Paar, Австрия). Все измерения выполнялись при температуре $25,0 \pm 0,1$ °C с использованием измерительной системы «конус-плоскость» (угол — 2°, диаметр конуса — 40 мм, высота зазора — 0,169 мм). Определение модулей упругости (G') и вязкости (G'') осуществляли в зависимости от частоты в линейной области напряжения сдвига, а динамической вязкости — при скорости сдвига 1 с^{-1} .

Результаты и обсуждение. Оценка реологических свойств исследуемых образцов выявила положительную связь с концентрацией ГН и отсутствие связи с молекулярной массой ГН. Самыми высокими вязкоупругими свойствами обладали медицинские изделия в группе с концентрацией ГН 1%: Армавискон и Рипарт; в группе с концентрацией ГН 1,5–1,6% все исследуемые образцы, кроме Хиа-лубликса, показали схожие, более высокие по сравнению с предыдущей группой, результаты; в группе с концентрацией ГН 2–3% наиболее высокие показатели имел Армавискон Платинум и несколько меньшие — Флексотрон Ультра и Армавискон Форте.

Заключение. Изучение реологических вязкоупругих свойств медицинских изделий ГЛК является наиболее доступным методом, на основании которого можно прогнозировать клинический эффект.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; гиалуронат натрия; реологические свойства; внутрисуставные инъекции.

Контакты: Алексей Петрович Призов; aprizov@yandex.ru

Для ссылки: Призов АП, Загородний НВ, Лазко ФЛ, Никитин АА, Беляк ЕА, Лазко МФ, Каменчук ЯА, Ильина ЕА. Сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения. Современная ревматология. 2023;17(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-50-56

Comparison of rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid for intraarticular injections

Prizov A.P.¹, Zagorodniy N.V.¹, Lazko F.L.¹, Nikitin A.A.¹, Belyak E.A.¹, Lazko M.F.¹,
Kamenchuk Ya.A.², Il'ina E.A.²

¹RUDN University, Moscow; ²Grotex LLC, Saint Petersburg

¹6, Miklukho-Maclay Street, Moscow 117198, Russia; ²71, Industrial Prospect, Build. 2A, Saint Petersburg 195279, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease that affects more than 80% of people over 55 years and in its final stages leads to disability. One of the safe non-surgical methods of OA treatment is intra-articular injections of hyaluronic acid (HA).

Objective: to compare the viscoelastic rheological properties of HA medical products with different concentrations of sodium hyaluronate (SH) available in the Russian Federation.

Material and methods. The study was carried out using a modular rheometer MCR 302 (Anton Paar, Austria). All measurements were carried out at a temperature of 25.0 ± 0.1 °C using the measuring system "cone-plane" (angle — 2°, cone diameter — 40 mm, gap height — 0.169 mm). The determination of the elastic moduli (G') and viscosity (G'') was carried out depending on the frequency in the linear region of the shear stress, and the dynamic viscosity was determined at a shear rate of 1 sec^{-1} .

Results. The evaluation of the rheological properties of the studied samples revealed a positive relationship with the concentration of SH and no relationship with the molecular weight of SH. The highest viscoelastic properties were possessed by medical products in the 1% SH group: Ar-

maviscon and Ripart; in the group with SH concentration of 1.5–1.6%, all the studied samples, except for Hyalubrix, showed similar higher results compared to the previous group; in the group with SH concentration of 2–3%, Armaviscon Platinum had the highest results and Flexotron Ultra and Armaviscon Forte – somewhat lower results.

Conclusion. *The study of the rheological viscoelastic properties of HA medical products is the most accessible method, on the basis of which it is possible to predict the clinical effect.*

Keywords: *osteoarthritis; hyaluronic acid; sodium hyaluronate; rheological properties; intraarticular injections.*

Contact: Alexey Petrovich Prizov; aprizov@yandex.ru

For reference: Prizov AP, Zagorodniy NV, Lazko FL, Nikitin AA, Belyak EA, Lazko MF, Kamenchuk YaA, Il'ina EA. Comparison of rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid for intraarticular injection. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-50-56

Остеоартрит (ОА) — хроническое воспалительно-дегенеративное заболевание суставов, приводящее к формированию стойкого болевого синдрома и ограничению движений в суставе, что снижает активность пациентов в повседневной жизни. Более чем у 80% населения Земли в возрасте старше 55 лет наблюдаются признаки тех или иных дегенеративно-воспалительных изменений суставов [1]. В 2019 г. около 527 млн человек во всем мире страдали ОА, к 2020 г. их число увеличилось до 654 млн, ожидается, что эта цифра продолжит расти в связи со старением населения и распространением ожирения [2, 3]. Отмечается ежегодное увеличение показателя инвалидности, обусловленной ОА: с 2007 по 2017 г. он повысился на 31,4%. [4]. ОА чаще всего носит возрастной характер. Так, после 50 лет распространенность заболевания составляет 27%, после 60 лет — 97%, а после 75 лет ОА диагностируется практически в 100% случаев [5, 6]. Согласно прогнозам ACR (American College of Rheumatology), к 2050 г. общая распространенность ОА среди населения США составит около 47 млн человек [7].

Хотя все больше людей страдают симптоматическим ОА, до сих пор нет стратегии, позволяющей предотвратить или уменьшить его прогрессирование. Для воздействия на патогенез заболевания рекомендуется использовать в первую очередь нефармакологические методы, такие как снижение массы тела, укрепление мышц с помощью занятий лечебной физкультурой, применение ортезов для стабилизации суставов и коррекции оси конечности [8]. Современные фармакологические методы лечения ОА направлены на симптоматическую терапию и включают в себя парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) [9, 10]. НПВП назначают для облегчения боли в суставах и снижения воспаления, но их использование связано с повышенным риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [11]. Применяемые с 70-х годов прошлого века инъекции гиалуроновой кислоты (ГЛК) позволяют уменьшить болевой синдром без значимых побочных явлений [12].

В пораженных суставах хронический воспалительный процесс приводит к снижению молекулярной массы (ММ) и концентрации ГЛК, ухудшая смазывающие и защитные свойства синовиальной жидкости [13]. Увеличение вязкости синовиальной жидкости с помощью инъекции ГЛК может восстановить ее реологические свойства и уменьшить коэффициент трения суставных поверхностей и тем самым защитить суставной хрящ [14]. В то же время ММ ГЛК положительно коррелирует с реологическими свойствами и дли-

тельностью нахождения в суставе, что подтверждается рядом исследований [15–18]. Помимо повышения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, ГЛК может влиять на механизмы модификации клеток, оказывая антиоксидантное, противовоспалительное и обезболивающее действие [19]. Биологические эффекты ГЛК также сильно различаются в зависимости от ее ММ [20]. Исследования *in vitro* показали корреляцию между ММ и активацией макрофагов: ГЛК с ММ <5 кДа индуцировала фенотипические изменения макрофагов, способствующие воспалительному ответу, в то время как ГЛК с ММ >800 кДа приводила к противоположному эффекту [21]. Было обнаружено, что ГЛК с ММ 2000–4000 кДа ингибирует индуцированную интерлейкином 6 (ИЛ6) продукцию матричных металлопротеиназ из хондроцитов человека, подавляя деградацию протеогликанов в суставном хряще [22].

Механические свойства ГЛК также связаны с ее молекулярной структурой. Чем ниже ММ при одинаковой концентрации и ниже концентрация при одинаковой ММ, тем ниже вязкость раствора. И, напротив, вязкость повышается при увеличении молекулярной длины ГЛК и отношения длины к диаметру. Более длинные и запутанные (сшитые) цепи усиливают упругие эффекты [23].

Реологические и вязкоупругие свойства изделий ГЛК (гиалуронат натрия, ГН) характеризуются в первую очередь такими параметрами, как модуль упругости (модуль накопления, G'), модуль вязкости (модуль потерь, G''), динамическая вязкость (сдвиговая вязкость) [24]. Синовиальная жидкость у здоровых лиц имеет высокий модуль вязкости на низких частотах и высокий модуль упругости на высоких частотах, что делает синовиальную жидкость подходящим «смазочным» материалом для низкочастотной активности (например, ходьба) и хорошим амортизатором при более частой активности (бег) [25]. Однако синовиальная жидкость при ОА имеет тенденцию терять свои эластические свойства. Предполагается, что пациенты с ОА испытывают болезненные ощущения при высокой нагрузке из-за потери синовиальной жидкостью амортизирующих свойств [24].

Изучение реологических вязкоупругих свойств продуктов ГЛК *in vitro* является наиболее доступным методом, позволяющим прогнозировать клинический эффект, а существование механической теории развития ОА, а также множества различных изделий ГЛК обуславливают актуальность подобных исследований.

Цель исследования — изучение и сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий ГЛК для внутрисуставного (в/с) введения с различной ММ и концентрацией, доступных для использования в Российской Федерации.

Материал и методы. В эксперименте изучали вязко-эластические свойства следующих медицинских изделий ГЛК с различной концентрацией ГН для в/с введения:

- с концентрацией ГН 1%: Армавискон 1% 3000 кДа («Гротекс», Россия); Ферматрон 1% 1000 кДа (Hyaltech Ltd., Великобритания); Рипарт 1% 3000 кДа («Ингал», Россия);

- с концентрацией ГН 1,5–1,6%: Армавискон Плюс 1,5% 3000 кДа («Гротекс», Россия); Гиалуром 1,5% 2400 кДа (Rompharm, Румыния); Ферматрон Плюс 1,5% 1000 кДа (Hyaltech Ltd., Великобритания); Русвиск 1,6% 3500 кДа («Русвиск», Россия); Хиалубрикс 1,5 % 1500 кДа (Fidia Farmaceutici S.p.A., Италия);

- с концентрацией ГН 2–3%: Армавискон Форте 2,3% 3500 кДа («Гротекс», Россия); Армавискон Платинум 3% 3000 кДа («Гротекс», Россия); Интраджект 2,2% 2200 кДа (FBK Pharm, Россия); Флексотрон Соло 2,2% 1700–2200 кДа (Sothema, Марокко); Рипарт Лонг 2% 3000 кДа («Ингал», Россия); Ферматрон С 2,3% (в составе – перекрестно-сшитая молекула ГН – cross-linked; Hyaltech Ltd., Великобритания); Флексотрон Кросс 2% (в составе – перекрестно-сшитая молекула ГН; SciVision Biotech Inc., Тайвань); Флексотрон

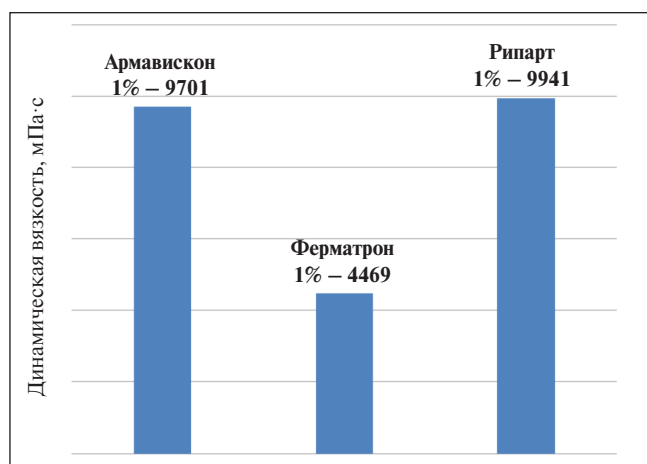


Рис. 1. Сравнение динамической вязкости изделий с концентрацией ГН 1%

Fig. 1. Comparison of dynamic viscosity of products with 1% SH concentration

Таблица 1. Сравнение вязкоупругих свойств изделий с концентрацией ГН 1%

Table 1. Comparison of viscoelastic properties of products with 1% SH concentration

Изделие	G' при 0,5 Гц, Па	G'' при 0,5 Гц, Па	G' при 2,5 Гц, Па	G'' при 2,5 Гц, Па	Частота кроссовера (fc), Гц
Армавискон 1%	11,7	18,3	38,7	34,8	1,78
Ферматрон 1%	4,2	10,7	20,8	26,7	5,35
Рипарт 1%	11,6	17,1	36,8	32,2	1,54

Ультра 2,5% двухфракционный ГН 1200 кДа – 3200 кДа («Альбомед ГмбХ», Германия).

Исследование проводилось с помощью модульного реометра MCR 302 (Anton Paar, Австрия). Все измерения выполняли при температуре $25,0 \pm 0,1$ °C на измерительной системе «конус-плоскость» (угол – 2°, диаметр конуса – 40 мм, высота зазора – 0,169 мм). Определение модуля упругости (G') и модуля вязкости (G'') осуществляли в зависимости от частоты в линейной области напряжения сдвига, определение динамической вязкости – при скорости сдвига 1 с^{-1} .

Результаты. Сравнение изделий с концентрацией ГН 1%. Как видно из табл. 1, у данной категории изделий при частоте 0,5 Гц, имитирующей ходьбу, модуль вязкости G'' преобладает над модулем упругости G', т. е. в данных условиях осуществляется функция смазки.

Таблица 2. Сравнение вязкоупругих свойств изделий с концентрацией ГН 1,5–1,6%

Table 2. Comparison of the viscoelastic properties of products with SH concentration of 1.5–1.6%

Изделие	G' при 0,5 Гц, Па	G'' при 0,5 Гц, Па	G' при 2,5 Гц, Па	G'' при 2,5 Гц, Па	Частота кроссовера (fc), Гц
Армавискон Плюс 1,5%	96,2	70,4	181,2	83,5	0,19
Гиалуром 1,5 %	92,9	78,1	190,9	98,2	0,30
Ферматрон Плюс 1,5%	86,2	71,0	175,0	89,5	0,28
Русвиск 1,6%	88,2	54,1	150,3	59,9	0,10
Хиалубрикс 1,5 %	46,2	52,7	118,6	80,7	0,73

При частоте 2,5 Гц, имитирующей высокие нагрузки (например, бег), модуль упругости G' преобладает над модулем вязкости G'' у Армавискона 1% и Рипарта 1%, это значит, что раствор в данных условиях проявляет функцию амортизатора. У Ферматрона 1% при данной частоте упругие свойства не обнаружены. Судя по показателю «частота кроссовера (fc)», переход от вязких к упругим свойствам у Ферматрона 1% происходит при более высокой частоте (5,35 Гц) и больших нагрузках.

Дополнительно, изделия были протестированы по показателю «динамическая вязкость» (рис. 1). При сравнении динамической вязкости у изделий данной категории установлено, что у Ферматрона 1% она в 2 раза ниже, чем у Армавискона 1% и Рипарта 1%, которые показали сопоставимые результаты.

Сравнение изделий с концентрацией ГН 1,5–1,6%. Как видно из табл. 2, у продуктов данной категории, за исключе-

нием Хиалубрикса 1,5%, при частоте как 0,5 Гц, так и 2,5 Гц модуль упругости G' преобладает над модулем вязкости G'' , таким образом, эти изделия выполняют функцию эластического амортизатора при ходьбе и беге. У Хиалубрикса 1,5% упругие свойства проявляются при значительно более высокой частоте, чем у аналогичных продуктов (0,73 Гц).

Указанные образцы были протестированы также по показателю «динамическая вязкость» (рис. 2). При их сравнении самый низкий показатель динамической вязкости обнаружен у Хиалубрикса 1,5%, для остальных изделий получены схожие результаты.

Сравнение изделий с концентрацией ГН 2–3%. Как видно из табл. 3, у всех изделий данной категории, кроме

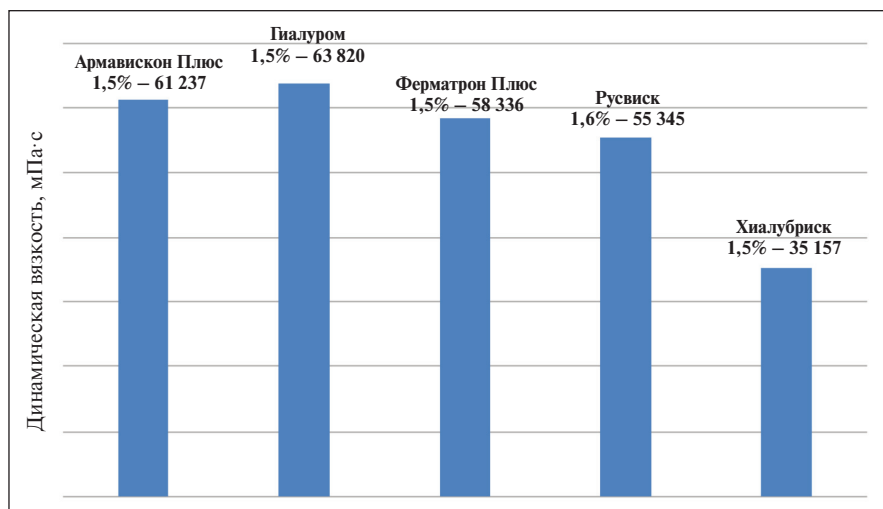


Рис. 2. Сравнение динамической вязкости изделий с концентрацией ГН 1,5–1,6%
Fig. 2. Comparison of the dynamic viscosity of products with SH concentration of 1.5–1.6%

Таблица 3. Сравнение вязкоупругих свойств изделий с концентрацией ГН 2–3%
Table 3. Comparison of the viscoelastic properties of products with SH concentration of 2–3%

Изделие	G' при 0,5 Гц, Па	G'' при 0,5 Гц, Па	G' при 2,5 Гц, Па	G'' при 2,5 Гц, Па	Частота кроссовера (fc), Гц
Армавискон Форте 2,3 %	218,2	181,3	443,9	224,2	0,25
Армавискон Платинум 3%	433	332	841	394	0,3
Интраджект 2,2%	54,0	85,1	180,1	158,3	2,13
Флексотрон Соло 2,2%	182,1	160,5	392,3	208,5	0,34
Рипарт Лонг, 2%	161,9	124,2	311,6	147,2	0,22
Ферматрон С 2,3%	2049,1	248,0	2280,0	190,5	Не пересекаются в диапазоне 0,01– 100 Гц, так как содержат сшитый ГН
Флексотрон Кросс 2%	257,5	71,5	327,3	67,8	Не пересекаются в диапазоне 0,01– 100 Гц, так как содержат сшитый ГН
Флексотрон Ультра 2,5%	256	217	530	271	0,3

Интраджекта 2,2%, при частоте как 0,5 Гц, так и при 2,5 Гц модуль упругости G' преобладает над модулем вязкости G'' . У Интраджекта 2,2% при частоте 0,5 Гц вязкие свойства преобладают над упругими, а высокая частота кроссовера (fc) также указывает на его более выраженную смазывающую функцию даже при значительных нагрузках.

Самые высокие показатели модуля упругости G' при частоте и 0,5 Гц, и при 2,5 Гц наблюдались у Ферматрона С 2,3%, а модуль вязкости G'' значительно уступал модулю упругости G' и показал средние результаты. Ферматрон С 2,3% и Флексотрон Кросс 2% содержат перекрестно-сшитую ГЛК (cross-linked), в состав остальных изделий включена линейная молекула ГЛК. Также у Ферматрона С 2,3% и Флексотрона Кросс 2% не зарегистрировано кроссовера на частотах до 100 Гц, что указывает на их выраженные упругие свойства во всем исследованном диапазоне модулирующих нагрузок.

При сравнительном анализе изделий с концентрацией ГН 2–3%, в состав которых включена линейная молекула

ГЛК, самые высокие вязкоупругие свойства как при низкой, так и при высокой частоте имел Армавискон Платинум 3%, на втором месте находился Флексотрон Ультра 2,5%, который незначительно превосходил Армавискон Форте 2,3%. Для остальных изделий продемонстрированы более низкие результаты.

У Интраджекта 2,2% переход от вязких к упругим свойствам наступает при более высокой частоте кроссовера (fc), чем у других изделий данной категории, за исключением образцов со сшитой ГЛК (cross-linked). Остальные изделия показали схожие результаты, а Рипарт Лонг 2% обладал самой низкой частотой кроссовера (fc), что говорит о его наибольшей пластичности при переходе вязких свойств в упругие и большей протекторной функции.

Эти изделия тоже были протестированы по показателю «динамическая вязкость» (рис. 3). На рис. 3 показано, что самая высокая динамическая вязкость (в 2 раза превосходящая таковую остальных изделий) наблюдалась у Армавискона Платинум 3%, а самая низкая – и у Интраджекта 2,2%.

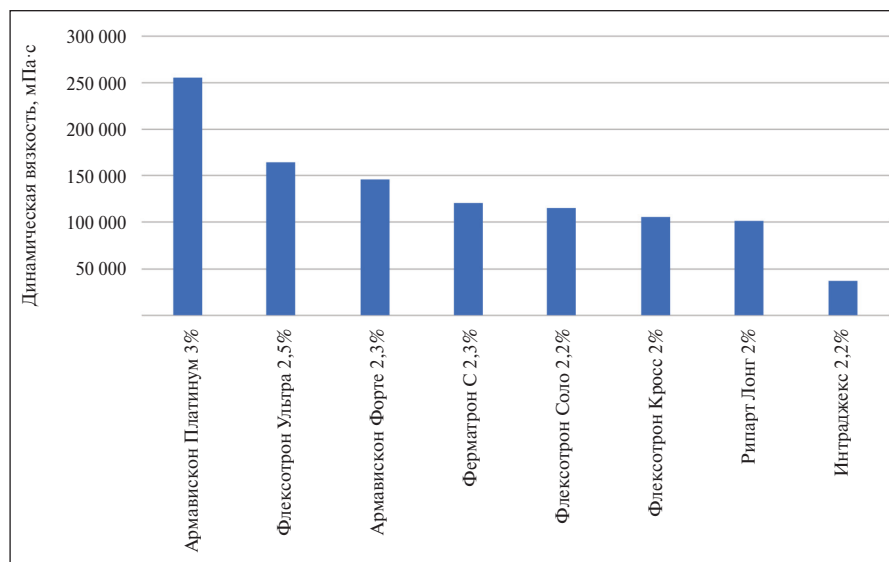


Рис. 3. Сравнение динамической вязкости изделий с концентрацией ГН 2–3%
Fig. 3. Comparison of the dynamic viscosity of products with SH concentration of 2–3%

Обсуждение. Широко используемым вариантом лечения ОА являются в/с инъекции ГЛК [26]. В суставах, пораженных ОА, концентрация ГЛК в синовиальной жидкости всегда снижена по сравнению со здоровыми суставами [27]. При воспалении и повреждении тканей ГЛК играет центральную роль, поскольку она может функционировать и как провоспалительная, и как противовоспалительная молекула [28]. Кроме того, по данным ряда исследований, высокомолекулярная ГЛК ингибирует выработку провоспалительных медиаторов [29].

Реологические свойства ГЛК характеризуются модулем упругости, или модулем накопления (G'), модулем вязкости, или модулем потерь (G''), динамической вязкостью (сдвиговой вязкостью), а также частотой кроссовера (f_c) [24].

Динамическая вязкость (сдвиговая вязкость), η — это единица измерения вязкости, или вязкотекучести, жидкости. Чем выше значение вязкости, тем более тягучая (вязкая) субстанция, чем меньше вязкость, тем она более жидкая (текучая) [30, 31]. Способность раствора ГЛК противостоять деформирующим силам и принимать первоначальную форму после прекращения их действия количественно выражается в виде модуля упругости (G'). Показатель устойчивости жидкости, подвергающейся деформации за счет натяжения или механического раздражения, характеризует текучесть препарата и количественно выражается как модуль вязкости (G'') [32]. Важной характеристикой продуктов ГЛК является частота кроссовера (f_c) — частота, при которой происходит пересечение модуля упругости G' и модуля вязкости G'' . Значение частоты кроссовера дает представление о нагрузке, при которой вязкоупругие свойства переходят от преимущественно вязкого поведения к преимущественно упругому [33].

При заболеваниях суставов наблюдается повышение частоты, при которой происходит пересечение кривых модуля упругости и модуля вязкости синовиальной жидкости, или отсутствие такого пересечения, что приводит к преобладанию вязких свойств над упругими в исследуемом диапазоне частот [34].

Известно, что синовиальная жидкость у здоровых добровольцев характеризуется высоким модулем вязкости при малой нагрузке ($\sim 0,5$ Гц) и высоким модулем упругости при большой нагрузке ($\sim 2,3$ – $2,5$ Гц) [35]. В модельных системах данные частоты отражают нагрузку на сустав при ходьбе и беге. Логично предположить, что оптимальными являются вязко-эластические характеристики медицинских изделий ГЛК для в/с введения, максимально приближенные к свойствам нативной синовиальной жидкости. Необходимые характеристики для обеспечения такого рода свойств препаратов ГЛК — перекрест кривых модуля вязкости (G') и модуля упругости (G'') в диапазоне частоты нагрузки $0,5$ – $2,5$ Гц. При обычных нагрузках, таких как ходьба, важно, чтобы преобладала вязкость жидкости и происходило эффективное смазывание суставных поверхностей и снижение

коэффициента трения между ними. При увеличении нагрузки (беге, прыжках и др.) такие препараты должны обеспечивать амортизацию и защиту сустава от одномоментного или циклического повреждения суставных поверхностей, т. е. упругость должна превалировать над вязкостью [34].

Оценка вязкоупругих свойств исследуемых изделий ГЛК различной концентрации показала, что часть из них имеет неоднородные характеристики. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Г.М. Кавалерского и соавт. [34]: Рипарт 1% и Рипарт Лонг 2% оказались одними из лучших по вязкоупругим свойствам и частоте кроссовера в своих категориях, однако в этой работе не оценивался Армавискон различной концентрации. Кроме того, авторы не разделяли результаты в зависимости от концентрации ГЛК в тех или иных продуктах.

В настоящем исследовании установлено, что значимое влияние на вязкоупругие свойства, такие как модуль вязкости G' и модуль упругости G'' , оказывает в первую очередь концентрация ГЛК. ММ ГЛК, которая по данным исследований *in vitro* [21, 22], положительно воздействует на воспалительный профиль синовиальной жидкости, практически не затрагивает реологические свойства. Данный факт подтверждают более высокие показатели вязкости и упругости у изделий с большей концентрацией ГЛК и одинаковой ММ (Рипарт 1%/Рипарт Лонг 2%, Армавискон 1%/Армавискон плюс 1,5%/Армавискон Форте 2,3%/Армавискон Платинум 3%, Ферматрон 1%/Ферматрон Плюс 1,5%).

Заключение. Результаты исследования вязкоупругих и реологических свойств медицинских изделий ГЛК для в/с введения с высокой ММ продемонстрировали положительную связь концентрации ГН с модулем вязкости G' и модулем упругости G'' , а также с динамической вязкостью и отсутствие связи реологических свойств с ММ ГЛК в пределах 1000 – 3500 кДа.

Самыми высокими показателями, по нашим данным, обладают медицинские изделия в группе 1% ГН: Армавискон 1%, Рипарт 1%, которые характеризуются схожей частотой кроссовера (f_c). В группе с концентрацией ГЛК $1,5$ – $1,6\%$ все

исследуемые образцы, кроме Хиалубрикса 1,5%, показали схожие результаты, однако по частоте кроссовера лидирующее место занял Русвикс 1,6%, что говорит о его более выраженных протективных свойствах для суставного хряща. В группе с концентрацией ГЛК 2–3% самые высокие показатели выявлены у Армавискона Платинум 3%, а Флексотрон Ультра 2,5% и Армавискон Форте 2,3% обладают несколько меньшими вязкоупругими свойствами; по частоте кроссовера (fc) лучшими протективными свойствами обладает Рипарт Лонг 2%. Самая

высокая частота кроссовера (fc) среди всех представленных продуктов зафиксирована у Интраджекта, что указывает на его большую смазывающую функцию.

Медицинские изделия для в/с введения, содержащие перекрестно-сшитый ГН (cross-linked), невозможно сравнивать по реологическим свойствам с изделиями с линейной молекулой ГН, так как у них не происходит пересечения модулей вязкости и упругости в точке кроссовера (fc) даже при модулирующих нагрузках до 100 Гц.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 573–88. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 573–88].
2. Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: a serious disease, submitted to the US Food and Drug Administration. https://oarsi.org/sites/default/files/docs/2016/oarsi_white_paper_oa_serious_disease_121416_1.pdf
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan; 58(1):26–35. doi: 10.1002/art.21376.
4. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
5. Мартусевич НА. Остеоартроз. Вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Методические рекомендации. БГМУ; 2003. 28 с. [Martusevich NA. *Voprosy epidemiologii, etiopatogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya. Metodicheskie rekomendatsii* [Osteoarthritis. Issues of epidemiology, etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. Methodological recommendations]. BGMU; 2003. 28 p.].
6. Huskisson EC. Nimesulide, a balanced drug for treatment for treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19 (1 Suppl 22):S21–5.
7. Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. Современная ревматология. 2021;15(2):112–9. [Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119
8. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542–52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2015;53(5):542–52. (In Russ.)].
9. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolph KA. Osteoarthritis — an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Apr; 4(4):331–44. doi: 10.1038/nrd1693.
10. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143–7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(4):143–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147
11. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal antiinflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
12. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid injections in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):101–27. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
13. Hyaluronan or hylans for knee osteoarthritis? *Drug Ther Bull.* 1999 Sep;37(9):71–2. doi: 10.1136/dtb.1999.37971.
14. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol.* 2012 Jul;39(7):1473–80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
15. Agerup B, Berg P, Akermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs.* 2005;19(1):23–30. doi: 10.2165/00063030-200519010-00003.
16. Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Int J Stroke.* 2018 Aug;13(6):612–32. doi: 10.1177/1747493018778713. Epub 2018 May 22.
17. Phillips M, Vannabouathong C, Devji T, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Sep;28(9):3031–9. doi: 10.1007/s00167-019-05763-1. Epub 2020 Jan 3.
18. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, et al. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med.* 2016 Aug;44(8):2158–65. doi: 10.1177/0363546515609599. Epub 2015 Nov 17.
19. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192. eCollection 2019.
20. Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol.* 2019 May;78–79:1–10. doi: 10.1016/j.matbio.2019.02.002. Epub 2019 Feb 23.
21. Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, et al. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng.* 2015 Jul 13; 1(7):481–93. doi: 10.1021/acsbiomaterials.5b00181.
22. Hashizume M, Mihara M. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the ERK inhibitor, MKP-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Dec 10;403(2):184–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.10.135. Epub 2010 Nov 6.
23. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Селянин МА. Гиалуроновая кислота. Москва: Практическая медицина; 2012. 224 с. [Khabarov VN, Boikov PYa, Selyanin MA *Gi-aluronovaya kislota* [Hyaluronic Acid]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 224 p.].

24. Загородний НВ, Призов АП, Каменчук ЯА, Ильина ЕА. Реологические и вязкоупругие свойства препаратов гиалуроновой кислоты. *Opinion Leader*. 2021;(2):28-35.
[Zagorodnii NV, Prizov AP, Kamenchuk YaA, Il'ina EA. Rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid preparations. *Opinion Leader*. 2021;(2):28-35. (In Russ.)].
25. Liu C, Sun J. A porcine acellular dermal matrix induces human fibroblasts to secrete hyaluronic acid by activating JAK2/STAT3 signalling. *RSC Adv*. 2020 May 19;10(32):18959-69. doi: 10.1039/c9ra03736e.
26. Bauer C, Niculescu-Morzea E, Jeyakumar V, et al. Chondroprotective effect of high-molecular-weight hyaluronic acid on osteoarthritic chondrocytes in a co-cultivation inflammation model with M1 macrophages. *J Inflamm (Lond)*. 2016 Sep 13;13(1):31. doi: 10.1186/s12950-016-0139-y. eCollection 2016.
27. Waddell DD. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications. *Drugs Aging*. 2007;24(8):629-42. doi: 10.2165/00002512-200724080-00002.
28. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67. doi: 10.1186/ar623. Epub 2003 Jan 14.
29. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 Jan-Feb;12(1):75-82.
30. <https://www.flottweg.com/ru/wiki/separation-technology/dynamic-viscosity>
31. Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, et al. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers (Basel)*. 2020 Aug 11;12(8):1800. doi: 10.3390/polym12081800.
32. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Apr;143(4):707e-720e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005429.
33. Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, et al. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther*. 2018 Apr;35(4):523-530. doi: 10.1007/s12325-018-0688-y. Epub 2018 Mar 14.
34. Кавалерский ГМ, Кавалерский МГ, Дугина ЮЛ, Рукин ЯА. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. Кафедра травматологии и ортопедии. 2018;(1):18-22.
[Kavalerskii GM, Kavalerskii MG, Dugina YuL, Rukin YaA. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2018;(1):18-22. (In Russ.)].
35. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.07.2022/18.11.2022/21.11.2022

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.

Призов А.П. <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Лазко Ф.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Никитин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-6335-1997>

Беляк Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Лазко М.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

Каменчук Я.А. <https://orcid.org/0000-0002-6667-5006>

Ильина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-8573-063X>

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутона в России: предварительные результаты (сообщение 1)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Каше́варова Н.Г.¹

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

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

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

Оценка действия новых лекарственных препаратов должна проводиться в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а наблюдательные исследования (НИ) осуществляются для подтверждения и уточнения результатов, полученных в РКИ, например для изучения эффективности препаратов в больших группах больных, которые не включены в РКИ или имели сопутствующие заболевания либо более старший возраст.

Цель исследования — в НИ оценить эффективность терапии препаратом Алфлутоп (АФ) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных, и/или тазобедренных суставов, и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Многоцентровое проспективное когортное НИ проводилось в 163 клинических центрах 58 городов Российской Федерации и включало 22 525 больных ОА и БНЧС, которые получали АФ по назначению врача в рамках планового лечения или самостоятельно приобретали его в аптеке. Регистрировались боль, удовлетворенность терапией, оценка состояния здоровья, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и качество жизни по опроснику EQ-5D.

Результаты и обсуждение. После одного курса лечения АФ улучшение выявлено в 98% случаев, отмечалась быстрая положительная динамика со значимым уменьшением боли, медиана времени до получения клинического эффекта составила 8 [5; 10] дней. Существенно улучшились оценка состояния здоровья и удовлетворенность терапией. У 94,5% пациентов снизилась суточная потребность в НПВП.

Заключение. Первые результаты НИ подтверждают симптоматический эффект АФ.

Ключевые слова: остеоартрит; Алфлутоп; наблюдательное исследование; эффективность; безопасность.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутона в России: предварительные результаты (сообщение 1). Современная ревматология. 2023;17(2):57–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-57-64

Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1)

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹

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

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

Evaluation of the effect of new drugs should be carried out in randomized controlled trials (RCTs), and observational studies (OSs) are carried out to confirm and refine the results obtained in RCTs, for example, to study the effectiveness of drugs in large groups of patients who were not included in RCTs or had comorbidities or older age.

Objective: to evaluate the effectiveness of Alflutop (AF) via OS of patients with osteoarthritis (OA) of the knee and/or hip joints and/or low back pain (LBP) with or without comorbid diseases.

Material and methods. A multicenter prospective cohort OS was conducted in 163 clinical centers in 58 cities of the Russian Federation and included 22,525 patients with OA and LBP who received AF as a part of a planned treatment prescribed by a doctor, or self-prescribed and purchased in a pharmacy. Pain, satisfaction with therapy, health assessment, need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and quality of life were recorded using the EQ-5D questionnaire.

Results and discussion. After one treatment course with AF, improvement was detected in 98% of cases, there was a rapid positive trend with a significant decrease in pain, the median time to clinical effect was 8 [5; 10] days. Assessment of general health status and satisfaction with therapy

improved significantly. In 94.5% of patients, the daily requirement for NSAIDs decreased.

Conclusion. The first results from the OS confirm the symptomatic effect of AF.

Keywords: osteoarthritis; Alflutop; observational study; efficiency; safety.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(2):57–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-57-64

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, которым страдают более 500 млн больных во всем мире [1]. И если легкие или умеренно тяжелые формы ОА лечатся с помощью немедикаментозных и фармакологических методов, включающих обучение больных, физические упражнения, контроль массы тела, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые входят в различные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОА, то тяжелые формы заболевания, как правило, требуют эндопротезирования суставов, что существенно повышает расходы на здравоохранение. Хорошо известно, что боль, скованность и ограниченная подвижность являются частыми нарушениями при ОА, ухудшающими качество жизни и приводящими к психосоциальным последствиям. Кроме того, ОА, который всегда считался заболеванием старшего возраста, может развиваться и у молодых людей после травмы сустава [2].

Важно понимать, какое влияние будет оказывать бремя таких заболеваний, как ОА, не только на здравоохранение, но и на общество в целом. Глобальное бремя болезней (Global burden of disease, GBD) представляет собой группу показателей, характеризующих смертность и инвалидность от основных заболеваний, травм и факторов их риска. С 1990 г. в исследовании GBD применяется метод моделирования международных данных о заболеваемости и преждевременной смерти, а также инвалидности вследствие болезней. Данные этого исследования регулярно обновляются и публикуются с учетом появления новых эпидемиологических показателей. В 2019 г. была доступна информация о 369 заболеваниях и травмах в 204 странах мира, при этом ОА занял 18-е место среди основных причин инвалидности у людей в возрасте 50–74 лет по сравнению с 24-м местом в 1990 г., таким образом, за этот период бремя инвалидности, связанное с ОА, увеличилось на 114% [3]. Достижения науки и медицины существенно изменяют GBD. В прошлом оно определялось в основном инфекционными заболеваниями, в настоящее время большая часть бремени (около 60%) обусловлена неинфекционными болезнями [4]. Вместе с тем бремя тех или иных заболеваний иногда снижается благодаря эволюции алгоритмов лечения, например в онкологии более точная диагностика с использованием биомаркеров позволяет персонализировать терапию и улучшать результаты. Напротив, доля ОА в GBD с 1990 по 2017 г. выросла за счет увеличения его распространенности до 9,6% и влияния инвалидности, затраты на которую составляют 1–2,5% валового внутреннего продукта [5]. ОА связан с увеличением смертности от всех причин и особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

В современных руководствах до сих пор обсуждается способность применяемых лекарственных средств моди-

фицировать течение ОА. Трудности в разработке методов лечения ОА отчасти обусловлены изменением самого понятия заболевания. Ранее ОА считали болезнью «износа» хряща, в настоящее время он рассматривается как заболевание всего сустава — поражение суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочки [7]. ОА также характеризуется высокой гетерогенностью, и пока отсутствует возможность выявлять раннюю стадию болезни до наступления необратимых изменений в суставе. Помимо этого, до сих пор не найдены биомаркеры, например для более раннего определения заболевания, его прогноза, персонализированного назначения фармакотерапии и оценки ответа на лечение [8].

Для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата у человека проводятся клинические исследования, которые отвечают этическим принципам Хельсинкской декларации, правилам GCP (Good Clinical Practice) и действующим нормативным требованиям [9].

Существуют различные типы исследований, которые подразделяются по цели, продолжительности, характеру (скрининговые, диагностические, открытые и слепые, проспективные, рандомизированные) и т. д. Клинические исследования лекарственных средств для определения их эффективности при тех или иных заболеваниях проводятся уже много лет, их протоколы постоянно совершенствуются. С этой целью используются, как правило, два основных вида исследований: рандомизированные контролируемые (РКИ) и наблюдательные (НИ). С внедрением принципов доказательной медицины в реальную клиническую практику РКИ стали считать «золотым» стандартом [10], в частности для создания клинических рекомендаций. Вместе с тем хорошо известно, что РКИ проводятся более подготовленными врачами, прошедшими специализацию по GCP, а само исследование осуществляется как бы в «идеальных условиях» с использованием протокола, включающего строгие критерии отбора, больной регулярно обследуется в центре с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов и в заданные сроки получает исследуемые препараты, изучается его комплаентность и тщательно собираются данные о различных нежелательных явлениях (НЯ). Однако результаты использования исследуемого препарата в реальной клинической практике могут частично не совпадать с данными РКИ, как это бывает, например, при назначении бисфосфонатов из-за низкой комплаентности пациентов. Материалы РКИ не позволяют ответить на ряд вопросов, касающихся применения того или иного лекарственного средства, в частности влияния возраста больного, сопутствующих заболеваний и их терапии и т. д. Поэтому данные, полученные в РКИ, нельзя механически экстраполировать на всю популяцию больных. Кроме того, проведение РКИ требует значительных материальных затрат и не всегда осуществимо.

Указанные недостатки РКИ могут быть отчасти компенсированы с помощью НИ, которые осуществляются без активного вмешательства, при этом исследователь собирает данные при наблюдении за событиями, которые происходят в рамках обычной клинической практики. В отличие от РКИ, в НИ допустимы менее строгие критерии отбора, что дает возможность включения в исследование значительно большего числа пациентов. Больной подписывает согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных, а лечащий врач рекомендует препарат, который пациент должен приобрести в аптеке. Для набора больных в НИ используется несложная процедура, что является существенным преимуществом такого рода исследований. Вместе с тем разные подходы к отбору больных и проводимому лечению в конечном счете могут привести к систематическим ошибкам при оценке эффективности и безопасности исследуемого препарата.

Таким образом, для оценки действия лекарственных препаратов должны проводиться РКИ, а НИ следует использовать для подтверждения и уточнения результатов, полученных в РКИ, например для изучения эффективности нового препарата в больших группах больных, которые не были включены в РКИ или имели сопутствующие заболевания либо более старший возраст.

Лекарственные средства для лечения ОА представляют собой группу препаратов с разными механизмами действия, но с хорошей доказательной базой эффективности и безопасности, основанной на данных РКИ, поэтому они включены в европейские и российские рекомендации по ведению больных ОА. С расширением числа доказательств их эффекта при ОА постепенно изменялось название этой группы препаратов. Долгое время их называли «хондропротекторами», поскольку считали, что они способны оказывать позитивное действие на хрящ; затем был предложен термин «SYSADOA», так как появились свидетельства уменьшения боли на фоне такой терапии. К 2019 г. после накопления данных об их способности замедлять прогрессирование болезни, определяемое при рентгенографии по изменению ширины суставной щели, было предложено называть эти препараты «базисными средствами» [11]. А в 2021 г. после выхода в свет большого сетевого метаанализа, продемонстрировавшего способность SYSADOA замедлять потерю хряща (по замедлению сужения суставной щели, выявляемому при рентгенографии, и уменьшению потери объема суставного хряща по данным магнитно-резонансной томографии), появилось еще одно определение — «болезнь-модифицирующие препараты» [12].

Представителем данной группы является многокомпонентный препарат Алфлутоп® (АФ), который содержит биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Механизм его

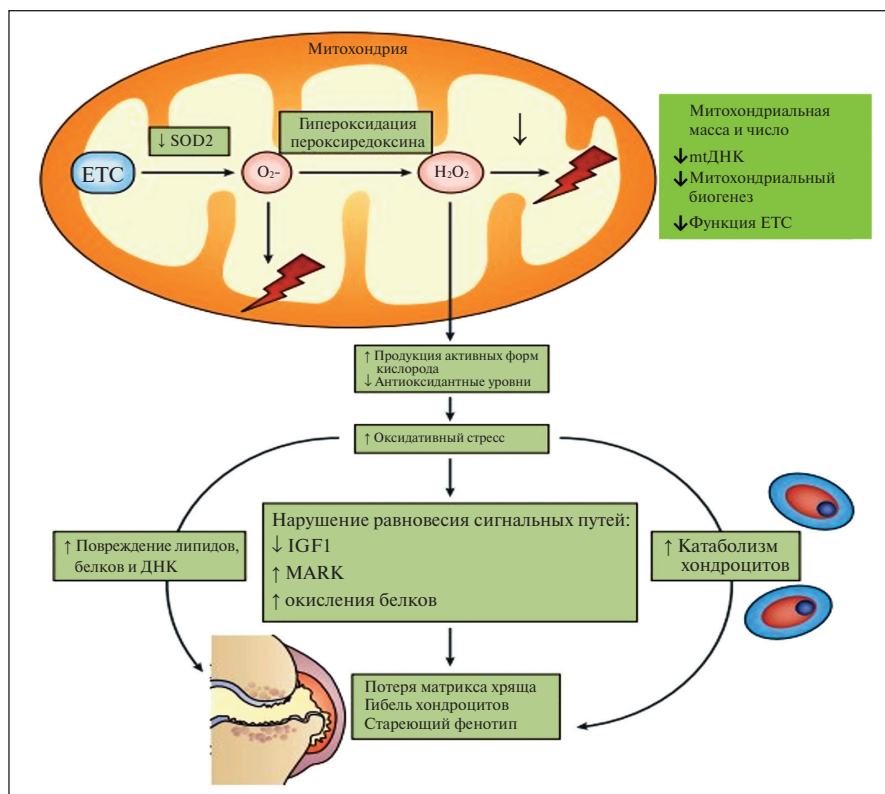


Рис. 1. Митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и изменения сигнализации в клетках при ОА. ETC — электронная транспортная цепь; SOD2 — митохондриальная супероксиддисмутаза 2; mtDNA — митохондриальная ДНК; IGF1 — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; MARK — митоген-активируемая протеинкиназа

Fig. 1. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and signaling changes in cells in OA. ETC — electronic transport chain; SOD2 — mitochondrial superoxide dismutase 2; mtDNA — mitochondrial DNA; IGF1 — insulin-like growth factor 1 receptor; MARK — mitogen-activated protein kinase

действия связывают прежде всего с ингибированием активации сигнальных путей ядерного фактора NF-κB и Wnt/b-catenin [13]. Как известно, при ОА любой локализации, включая позвоночник, происходит активация именно этих сигнальных путей. АФ ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ8, а также блокирует клеточные рецепторы основного цитокина воспаления — ИЛ1β. АФ обладает и антикатаболическим эффектом. Он подавляет активность металлопротеиназ, расщепляющих основные компоненты матрикса хряща (протеогликаны и коллаген), замедляя деградацию хряща. Имеющийся в составе АФ хондроитина сульфат может снижать продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, замедляя неоваскуляризацию в хряще сустава. Известно, что при ОА развивается митохондриальная дисфункция, которая характеризуется снижением целостности митохондрий и нарушением функции электрон-транспортной цепи. Эти нарушения сопровождаются увеличением образования активных форм кислорода, что способствует возникновению окислительного стресса, вызывающего повреждение белков, липидов, ДНК и усиливающего катаболизм хондроцитов (рис. 1) [14].

АФ оказывает антиоксидантное действие, повышая активность каталазы и снижая выработку внутриклеточного

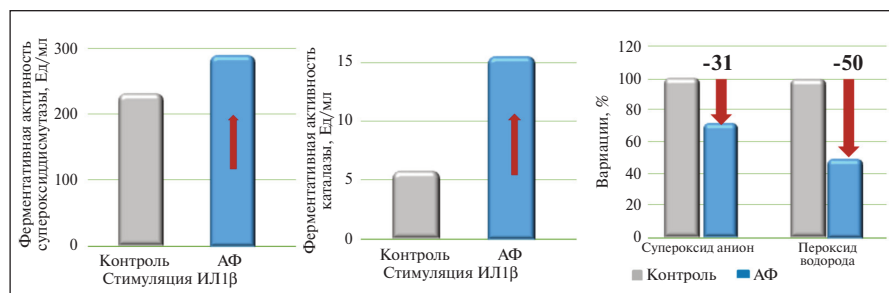


Рис. 2. Антиоксидантный эффект АФ
Fig. 2. Antioxidant effect of AF

супероксид аниона и пероксида водорода, что приводит к уменьшению апоптоза хондроцитов (рис. 2) [15].

АФ применяется в России около 30 лет, за это время получены весомые доказательства его эффективности и безопасности при лечении ОА разной локализации, в том числе позвоночника. Представленный в 2020 г. большой обзор 37 клинических исследований АФ, в которые было включено 3676 больных ОА [16], еще раз продемонстрировал позитивное влияние препарата на боль, которая после первого курса лечения уменьшалась на 40–60% по сравнению с исходным уровнем. Безусловный интерес представляет исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия АФ при ОА коленных суставов, проведенное в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [17]. В многоцентровом двухлетнем двойном слепом РКИ участвовали 90 пациентов, которые были распределены в две группы: одна из них (n=45) получала внутримышечные инъекции АФ по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего 4 курса), а вторая (n=45) — плацебо (инъекции 0,9% раствора NaCl) по той же схеме. Все больные соответствовали критериям ОА ACR (American College of Rheumatology), подписали информированное согласие на участие в исследовании, имели ОА II–III стадии по Kellgren–Lawrence и выраженную боль при движении ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Ответ по критерию OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) был получен у 73% пациентов группы АФ и только у 40% больных группы плацебо ($p=0,001$). Значимое различие между группами отчетливо демонстрирует наличие у препарата симптом-модифицирующего действия. Анальгетический эффект АФ подтверждается снижением суточной потребности в НПВП: полностью отменили НПВП 21% больных, а снизили суточную дозу еще 79%, тогда как в группе плацебо снижение суточной дозы НПВП отмечено только у 23% больных. В конце исследования анонимный анализ рентгенограмм показал, что сужение суставной щели, появление или увеличение размеров остеофитов у больных, получавших АФ, наблюдались значимо реже, чем в группе плацебо (относительный риск 1,5; 95% доверительный интервал 1,17–1,99; $p<0,003$) [18]. Таким образом, длительное многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АФ доказало позитивное действие этого препарата и на симптомы, и на структурные изменения при ОА.

Как было сказано выше, результаты, полученные в РКИ желательно подтвердить и уточнить в НИ. С ноября 2021 г.

по декабрь 2022 г. было проведено НИ ИСКРА («Исследование: назначение лекарственного препарата АФ», раствор для инъекций, при ОА в условиях реальной клинической практики). Целью данной работы была оценка эффективности терапии препаратом АФ у пациентов с ОА коленных, и/или тазобедренных суставов, и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Многоцентровое проспективное когортное НИ проводилось в 163 клинических центрах 58 городов Российской Федерации, практически во всех федеральных округах, за исключением Дальневосточного, Центрального, Северо-Западного, Южного, Северо-Кавказского, Приволжского, Уральского и Сибирского. Для участия в исследовании были приглашены пациенты с ОА или БНЧС, которые получали АФ по назначению врача в рамках планового лечения или самостоятельно приобретали его в аптеке.

Критерии включения: подписанное информированное согласие; диагноз ОА, соответствующий критериям ACR; наличие данных рентгенологического исследования, позволяющих оценить стадию болезни по Kellgren–Lawrence; приверженность процедурам протокола и готовность выполнять рекомендации врача-исследователя.

Критерии исключения: повышенная чувствительность/аллергические реакции на компоненты препарата; одновременное участие в клинических испытаниях других лекарственных средств; неудовлетворительное общее состояние или другие причины, по которым пациенту трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр; другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным участие пациента в клиническом исследовании).

Критерии преждевременного исключения: пациент может по собственному желанию прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения; врач-исследователь может досрочно исключить пациента из исследования в случае: плохой переносимости исследуемого препарата, появления в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз, а также делают невозможным дальнейшее участие больного в исследовании.

Эффективность АФ оценивалась по основным параметрам, принятым для ОА:

1. Боль по ВАШ (0–100 мм).
2. Удовлетворенность терапией.
3. Оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ.
4. Оценка эффекта терапии врачом: получен ли эффект от назначенной терапии (да/нет), день начала эффекта, (на какой день после начала лечения появился эффект).
5. Соблюдение режима терапии (комплаентность, 0–100%).
6. Потребность в НПВП: прием НПВП (да/нет) и их доза (уменьшилась/увеличилась).
7. Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D.

Первичная оценка проводилась перед назначением терапии (визит 1, В1), финальная — в течение 10 дней после окончания терапии (визит 2, В2).

Исследование охватывало 22 670 пациентов, после валидации данных в него включено 22 525 больных ОА, среди которых было 61,3% женщин и 38,7% мужчин (табл. 1). Медиана возраста составила 59 [49; 67] лет, индекса массы тела (ИМТ) — 27,1 [24,5; 30,1] кг/м², длительности заболевания — 48 [12; 84] мес. Пациенты имели ОА как одной, так и нескольких локализаций. ОА коленных суставов диагностирован в 48,4% случаев, тазобедренных — в 30,4%, суставов кистей — в 12,6%, других локализаций — в 23,2%. Генерализованную форму ОА имели 37,4% больных. При рентгенологическом исследовании I стадия ОА выявлена у 17,1% пациентов, II — у 56,1 %, III — у 25,4%, IV — у 1,4%. БНЧС определялась у 56,1% больных. Больше половины больных (60,8%) принимали НПВП.

Спектр сопутствующих заболеваний был довольно разнообразным. Наиболее часто (85,6%) отмечалась артериальная гипертензия, примерно с одинаковой частотой встречались ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2-го типа (26,4 и 25,5% соответственно), хроническая сердечная недостаточность выявлена у 11,9% больных, а метаболический синдром — у 19,1%.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение SPSS 13. Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и частотный анализ. Непрерывные данные представлены как число наблюдений, среднее значение со стандартным отклонением (СО), медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), диапазон значений; дискретные величины — как абсолютные и относительные частоты. Применялись непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Для предварительного анализа эффективности терапии АФ были использованы три параметра: боль, удовлетворенность терапией и ОСЗП по ВАШ. Первым параметром эффективности терапии АФ была динамика боли при движении по ВАШ. Как показал анализ, значимое ее снижение наблюдалось уже после одного курса введения препарата (табл. 2): положительная динамика выявлена в 98% случаев. Важно отметить довольно быстрое улучшение — медиана времени до появления значимого клинического эффекта составила 8 [5; 10] дней. ОСЗП и оценка удовлетворенности терапией тоже показали значимые результаты, свидетельствующие об эффективности АФ (см. табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА (n=22 525)
Table 1. Clinical characteristics of patients with OA (n=22 525)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	61,3/38,7
Возраст, годы:	
М	57,7
Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [49; 67]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,1 [24,5; 30,1]
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [12; 84]
Диагноз, % (n=21 949):	
ОА коленного сустава	48,4
ОА тазобедренного сустава	30,4
ОА суставов кистей	12,6
ОА других локализаций (локтевых/плечевых суставов)	8,6/14,6
БНЧС, %	56,1
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %:	
I	7,1
II	56,1
III	25,4
IV	1,4
Прием НПВП, %	60,8
Обострение заболевания, %	68,1

Таблица 2. Оценка эффективности терапии, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Assessment of the effectiveness of therapy, mm, Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	В1	В2
Боль по ВАШ	60 [40; 70]	20 [10; 30]
ОСЗП	50 [38; 70]	80 [65; 90]
Оценка удовлетворенности своим состоянием	40 [23; 60]	80 [70; 96]

Примечание. $p < 0,001$ для всех случаев.

Подтверждением этого результата служат данные о снижении суточной потребности в НПВП (рис. 3). В подавляющем большинстве случаев (94,5%) на фоне терапии АФ отмечалось снижение суточной потребности в НПВП, лишь у небольшой части пациентов (5,4%) она осталась прежней.

Отдельно было проанализировано влияние АФ на боль, ОСЗП и удовлетворенность лечением при ОА суставов кистей (рис. 4). ОА суставов кистей был диагностирован у 674 пациентов, их средний возраст составил 54,5±12,4 года, ИМТ — 26,9±4,3 кг/м². Уже после одного курса введения препарата было отмечено значимое снижение боли, как и улучшение ОСЗП и удовлетворенности терапией.

Аналогичным образом оценивалась эффективность АФ при ОА тазобедренных суставов (рис. 5). ОА тазобедренных суставов имели 864 пациента, их средний возраст составлял 58,8±11,6 года, а ИМТ — 27,3±5,1 кг/м². При этой локализации ОА также была продемонстрирована позитивная динамика по указанным выше трем параметрам.

Обсуждение. ОА — одна из наиболее частых причин инвалидизации и хронической боли во всем мире, что определяет огромные медицинские и социальные затраты. Основным симптомом ОА, безусловно, является боль, которая ограничивает подвижность, ежедневную активность пациентов, ухудшает качество жизни и ведет к психосоциальным послед-

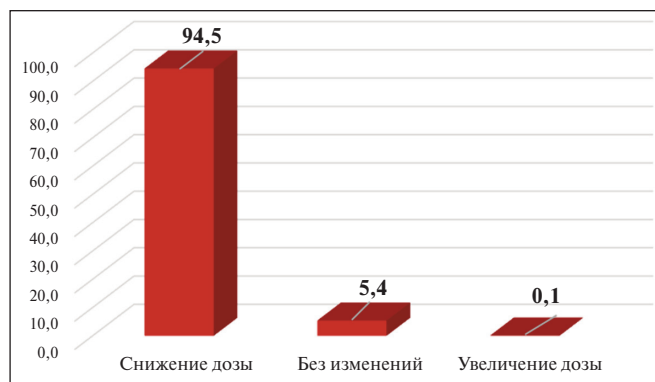


Рис. 3. Потребность в НПВП, %
Fig. 3. Need for NSAIDs, %

ствиям. Медикаментозное лечение ОА направлено прежде всего на уменьшение боли, поддержание качества жизни и сохранение функциональной независимости.

SYSADOA, включая парентеральные препараты, признаны эффективными и безопасными. И хотя их действие развивается медленно, они обладают так называемым эффектом последствия, который сохраняется после окончания курса лечения еще в течение 3–4 мес. Эти препараты обеспечивают симптоматическое улучшение и потенциально могут замедлять прогрессирование ОА, воздействуя на несколько путей патогенеза заболевания, т. е. обладают плеiotропными эффектами, что чрезвычайно важно в условиях multimorbidity, которая наблюдается при ОА. В нашей стране существует определенный интерес не только к пероральным, но и к парентеральным SYSADOA. Проведено много исследований, подтверждающих их эффективность,

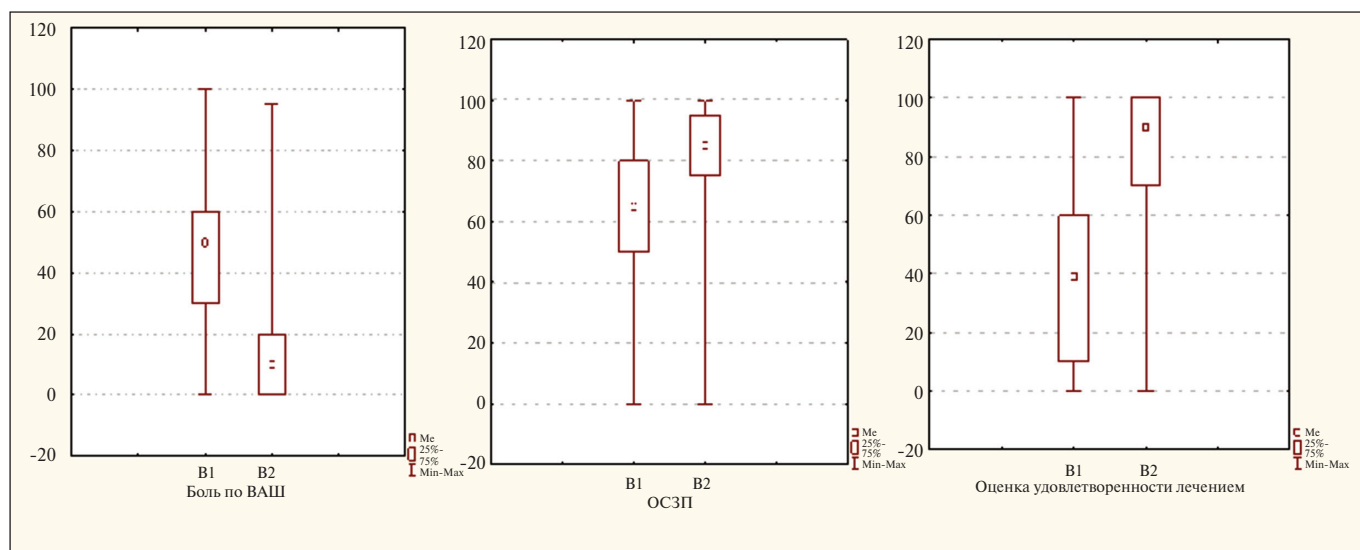


Рис. 4. Оценка эффективности АФ при ОА суставов кистей
Fig. 4. Evaluation of the effectiveness of AF in OA of the hand joints

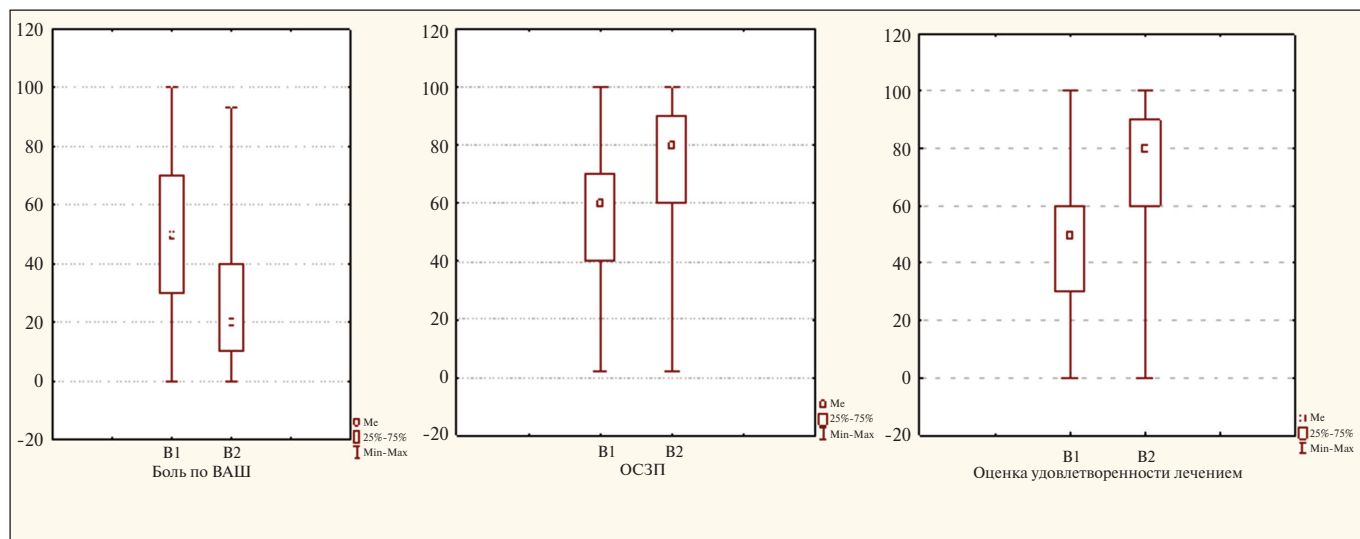


Рис. 5. Оценка эффективности препарата АФ при ОА тазобедренных суставов
Fig. 5. Evaluation of the effectiveness of AF in hip OA

результаты этих работ, в частности посвященных АФ, представлены в крупных обзорах [16]. Обращает на себя внимание хорошая доказательная база парентеральных средств, основанная в том числе на данных двойных слепых РКИ. Все увеличивающееся число больных ОА диктует необходимость расширения доказательной базы парентеральных средств, что требует изучения их эффективности на больших когортах пациентов разного возраста, с разной длительностью болезни, разным спектром сопутствующей патологии и т. д. В этом помогают НИ, в которых подтверждаются данные, полученные в РКИ, но которые могут дать ответы на более широкий круг вопросов.

Целью данного проспективного многоцентрового когортного НИ была оценка эффективности терапии АФ у пациентов с ОА коленных, и/или тазобедренных суставов, и/или БНЧС при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний. В настоящей статье представлен только первый этап анализа НИ, который показал, что в реальных условиях у пациентов с ОА в целом, а также при ОА суставов кистей и тазобедренных суставов отмечалась значимая положительная динамика боли, ОСЗП и удовлетворенности терапией. Обращает на себя внимание быстрое развитие анальгетического эффекта. Говоря о SYSADOA, мы всегда под-

черкиваем, что при их использовании анальгетическое действие проявляется медленно, что требует одновременного назначения НПВП, которые нередко вызывают НЯ. Более быстрое клиническое улучшение, которое наблюдается при парентеральном введении таких средств, в частности АФ, позволяет использовать их в качестве первой линии терапии с возможным переходом в дальнейшем на прием пероральных препаратов. Снижение суточной потребности в НПВП, зарегистрированное в настоящем исследовании уже после одного курса введения АФ, может быть отчасти связано и с противовоспалительным действием препарата, который, судя по данным экспериментальных исследований, способен влиять на разные точки патогенеза ОА, включая провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, неоангиогенез и др. Безусловно, все эти данные требуют дальнейшего подтверждения, особенно в условиях гетерогенности самого ОА и мультиморбидности. Полное обобщение всех полученных результатов будет представлено в следующей статье.

Заключение. Первые результаты проведенного НИ подтверждают симптоматический эффект АФ: снижение боли, суточной потребности в НПВП, улучшение ОСЗП и высокую удовлетворенность терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711-2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
- Ackerman IN, Kemp JL, Crossley KM, et al. Hip and knee osteoarthritis affects younger people, too. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Feb;47(2):67-79. doi: 10.2519/jospt.2017.7286.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. doi: https://ourworldindata.org/burden-of-disease
- Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515. Epub 2020 May 12.
- Cleveland RJ, Alvarez C, Schwartz TA, et al. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Apr 1;27(4):593e602. doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.008.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697e707. doi: 10.1002/art.34453.
- BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>.
- <https://www.medtrn.ru/rus/trials/clinicaltrials.htm>
- Wang D, Bakhai A. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London; 2006. 480 p.
- Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis — a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2085-93. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Epub 2021 Apr 12.
- Chen C, Guo-Feng B, Guanhu X, et al. Altered Wnt and NF-κB Signaling in Facet Joint Osteoarthritis: Insights from RNA Deep Sequencing. *Tohoku J Exp Med*. 2018 May;245(1):69-77. doi: 10.1620/tjem.245.69.
- Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. 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.
- Олару Л, Димитриу Б, Мануэла Эне Д и др. *In vitro* влияние препарата Алфлутоп на механизмы развития остеоартрита. Вестник Академии румынских ученых. 2017;(6):182-99.
- [Olariu L, Dimitriu B, Manuela Ene D, et al. *In vitro* effect of Alflutop on the mechanisms of osteoarthritis development. *Vestnik Akademii rumynskikh uchenykh*. 2017;(6):182-99. (In Russ.)].
- 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.
- 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.)].

18. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое 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 Revmatologia*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2023/7.03.2023/10.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051403074-2.

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

The investigation has been conducted as a part of government task within scientific topic №1021051403074-2.

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

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

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Рупус – сочетание системной красной волчанки и ревматоидного артрита как отдельный фенотип болезни (описание клинического случая)

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

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

Рупус (Rhipus) — редкое сочетание системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита, одной из характерных особенностей которого является развитие эрозивного полиартрита на фоне основных иммунологических признаков СКВ.

В статье представлено клиническое наблюдение, в котором у пациентки наряду с типичной иммунологической картиной СКВ выявлен эрозивный полиартрит с деформациями суставов кистей по типу «шеи лебедя», что потребовало назначения анти-В-клеточной терапии.

Ключевые слова: рупус; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; ритуксимаб.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Асеева ЕА, Меснянкина АА, Соловьев СК. Рупус — сочетание системной красной волчанки и ревматоидного артрита как отдельный фенотип болезни (описание клинического случая). Современная ревматология. 2023;17(2): 65–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-65-71

Rhipus — a combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis as a separate disease phenotype (a clinical case)

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

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

Rhipus is a rare combination of systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis, one of the characteristic features of which is the development of erosive polyarthritis on the background of the main immunological signs of SLE.

The article presents a clinical observation in which, along with the typical immunological picture of SLE, the patient was diagnosed with erosive polyarthritis with “swan neck” type deformities of the hand joints, which required administration of anti-B-cell therapy.

Keywords: rhipus; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; rituximab.

Contact: Nina Yurievna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Aseeva EA, Mesnyankina AA, Soloviev SK. Rhipus — a combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis as a separate disease phenotype (a clinical case). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2): 65–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-65-71

Сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента — нередкое явление, требующее особого подхода к курации с учетом характера прогноза и стратегии терапии [1–4].

В 1936 г. С.К. Friedberg и соавт. [5] впервые отметили, что при системной красной волчанке (СКВ) может развиваться полиартрит с вовлечением мелких и крупных суставов, схожий с таковым при ревматоидном артрите (РА). В 1950 г. G.W. Daugherty и А.Н. Baggenstoss [6] предложили рассматривать артрит в качестве диагностического признака СКВ. Однако с течением времени у пациентов с СКВ не возникало эрозивных изменений суставов, а подвывихи обычно были обусловлены тендинитом и теносиновитом. В то же время ассоциированный с СКВ артрит расценивался как форма «злокачественного» РА либо как «псевдоревматоидная» форма СКВ [7]. В 1960 г. Е.С. Тооне и соавт. [8] сообщили о сочетании СКВ и РА у 15 пациентов. В 1971 г. Р.Н. Schur

впервые использовал термин «рупус» («Rhipus») для описания синдрома, при котором СКВ и РА сочетаются у одного пациента, причем чаще всего в таких случаях диагностируется РА [7, 8].

Распространенность рупуса варьируется от 0,01 до 9,7%, средний возраст начала заболевания — около 40 лет [9–12]. С каждым годом число описаний рупуса растет, однако критерии его диагностики все еще не определены. В литературе представлено несколько комбинаций клинических, иммунологических и рентгенологических признаков, позволяющих подтвердить диагноз рупуса. Чаще всего об этом синдроме можно говорить, если у пациента одновременно присутствуют критерии диагноза СКВ SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. или ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. и критерии РА ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [9, 10]. Однако некоторые авторы считают обязательным наличие суставных

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

эрозий [13], ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [13, 14], антинуклеарных антител (АНА), антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) или к экстрагируемому ядерному антигену Smith (анти-Sm) [13], что, безусловно, вызывает много дискуSSIONных вопросов (табл. 1).

гибания в правом локтевом суставе, затем побеление и покраснение кожи пальцев на холоде. По месту жительства проводилась локальная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и витаминами группы В внутрь с незначительным эффектом. В 2013 г. диагностирована замершая беременность (на сроке 10 нед), после которой раз-

Таблица 1. Критерии рупуса, по данным литературы
Table 1. Rhus criteria, according to the literature data

Источник	Число пациентов, n	Критерии рупуса
Н. Kondo и соавт., 2019 [15]	7	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
B.B. Yang и соавт., 2018 [16]	20	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
A.C. Lozada-Navarro и соавт., 2018 [13]	9	SLICC (2012) для СКВ + ACR/EULAR (2010) для РА + эрозии + РФ или АЦЦП + АНА + анти-дсДНК или анти-Sm + поражение органов при СКВ
F. Danion и соавт., 2017 [17]	15	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
J. Li и соавт., 2014 [10]	56	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
C. Tanі и соавт., 2013 [9]	10	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
L. Andrade-Ortega и соавт., 2013 [18]	9	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
K. Ikeda и соавт., 2013 [19]	6	ACR (1997) для СКВ + ACR/EULAR (2010) для РА
T. Piga и соавт., 2013 [20]	6	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
O. Malaise и соавт., 2012 [21]	6	ACR (1997) для СКВ + ACR/EULAR (2010) для РА
E.P. Benavente и S.O. Paira, 2011 [22]	4	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии + анти-дсДНК или анти-Sm
M.T. Chan и соавт., 2008 [23]	12	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
J.B. Martinez и соавт., 2007 [24]	5	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
A. Fernandez и соавт., 2006 [25]	8	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
L.M. Amezcua-Guerra и соавт., 2006 [26]	7	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
T.S. Rodriguez-Reyna и D. Alarcon-Segovia, 2005 [27]	13	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
J.A. Simyn и соавт., 2002 [28]	22	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии + анти-дсДНК или анти-Sm
C.A. Brand и соавт., 1992 [29]	11	ACR для СКВ + ACR (1987) для РА
M.G. Cohen и J. Webb, 1987 [30]	11	ACR для СКВ + ACR для РА + наличие РА в качестве первого диагноза

Представляем клинический случай сочетания СКВ и РА.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 34 лет, поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в январе 2021 г. с жалобами на общую слабость, усиленное выпадение волос, эритематозные высыпания на лице, повышение температуры тела в вечернее время до 37 °С, боль в поясничном отделе позвоночника, мелких суставах стоп и правой кисти, в коленных суставах, левом тазобедренном суставе, утреннюю скованность в течение 3 ч, изменение цвета кожи пальцев кистей на холоде.

Из анамнеза известно, что в детском возрасте наблюдалась у дерматолога по поводу высыпаний на коже головы, обсуждался диагноз псориаза. В 2011 г. впервые появились нарушение раз-

вился полиартрит с поражением мелких суставов кистей и лучезапястных суставов. Ревматолог по месту жительства установил диагноз РА, был назначен метотрексат (МТ) внутримышечно 10 мг/нед. На фоне терапии отмечались повышение температуры тела до 40 °С, зуд кожи, что расценено как нежелательная реакция, и препарат отменен. Впервые начата терапия преднизолоном 10 мг/сут и НПВП per os. В 2016 г. выявлена тромбоцитопения (до $5 \cdot 10^9/\text{л}$), и пациентка госпитализирована в гематологический стационар по месту жительства. По данным анализов (ноябрь 2016 г.): СРБ — 20,95 мг/л, скрининг на IgG-, IgM-антитела к кардиолипину (aКЛ), IgG-, IgM-антитела к β_2 -гликопротеину 1 ($\alpha\beta_2$ -ГП1) дал отрицательный результат, Hb — 98 г/л, л. — $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. — $3,47 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тр. — $7,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, СОЭ — 33 мм/ч, ферритин — 185,20 мкг/л. Назначен метипред по 64 мг/сут с постепенным

снижением дозы до 8 мг/сут с положительным эффектом, количество тромбозов нормализовалось.

В 2017 г. — перелом шейки бедра справа, остеосинтез. Обращалась к ревматологу по месту жительства, диагноз прежний, в качестве базисного препарата назначен сульфасалазин 1000 мг/сут, что спровоцировало появление гиперемии кожных покровов, затруднение дыхания. Препарат заменен на лефлуномид 20 мг/сут, однако и он через несколько дней способствовал развитию нежелательных явлений (отек Квинке, повышение температуры тела). В анализах (ноябрь 2017 г.) АЦЦП не обнаружены, тест на волчаночный антикоагулянт слабopоложительный. Повторно обратилась к ревматологу, обнаружен антинуклеарный фактор (АНФ), диагноз пересмотрен в пользу СКВ, рекомендован метипред по 8 мг/сут, который принимала с незначительным эффектом. С лета 2020 г. на фоне лечения метипредом в дозе 8 мг/сут отмечались усиление боли в мелких суставах кистей, позвоночнике, онемение кончика языка, верхней и нижней губы, увеличение слабости, утомляемость. При обследовании (октябрь 2020 г.): АНФ Her2 — 1:10 240, гомогенный тип свечения, $\alpha\beta_2$ -ГП не обнаружены, анти-Sm — 2+, антитела к рибонуклеопротеину 70 (анти-РНП70) — 3+, анти-дсДНК >200 МЕ/мл (норма — 0–20 МЕ/мл), антитела к нуклеосомам — 3+.

В январе 2021 г. госпитализирована в НИИР им. В.А. Нащоковой с диагнозом: СКВ неуточненная, хронического течения, активность высокая (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K, SLEDAI-2K — 15), синдром Рейно, полиартрит, гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), АНФ +, анти-дсДНК +.

При поступлении общее состояние удовлетворительное; нормостеническая конституция. Телосложение правильное, рост — 157 см, масса тела — 52 кг, индекс массы тела — 21,10, температура тела — 36,6 °С. На лице эритематозные высыпания, отмечались двухфазный синдром Рейно, ладонные капилляриты. Выраженный сосудистый рисунок на коже нижних конечностей по типу ливедо-вакулиты. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Припухлость и болезненность левого коленного сустава, проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, лучезапястных суставов, болезненность при пальпации и ограничение движений в плечевых суставах. Число болезненных суставов (ЧБС) — 22, число припухших суставов (ЧПС) — 9, боль по визуальной аналоговой шкале — 80 мм. Деформация суставов кистей по типу «шеи лебедя», вальгусная деформация I плюснефаланговых суставов обеих стоп (рис. 1, а–г), резко положительный симптом «сжатия стоп» с обеих сторон. По внутренним органам без особенностей.

При обследовании: Hb — 92 г/л, л. — $2,0 \cdot 10^9$ /л, эр. — $3,21 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит — 28,6%, тр. — $116 \cdot 10^9$ /л, СОЭ (по Вестергрену) — 88,0 мм/ч, общий белок — 74,6 г/л, γ -глобулины —

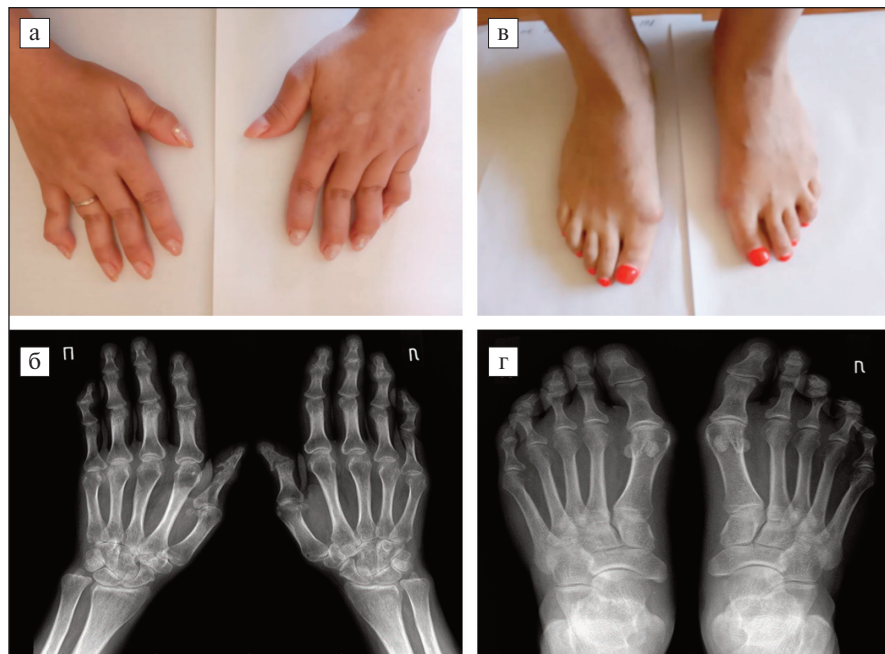


Рис. 1. Пациентка П., 34 лет: а — деформация суставов кистей по типу «шеи лебедя»; б — рентгенография кистей в прямой проекции; в — вальгусная деформация I плюснефаланговых суставов; г — рентгенография стоп в прямой проекции (здесь и на рис. 2: представлены рентгенограммы из коллекции авторов)

Fig. 1. Patient P., 34 years old: а — “swan neck” type deformity of the hand joints; б — X-ray of the hands in direct projection; в — valgus deformity of the first metatarsophalangeal joints; г — radiography of the feet in direct projection (here and in Fig. 2, radiographs from the authors collection are presented)

24,10%, СРБ — 37,5 мг/л, РФ <9,4 МЕ/мл, АЦЦП — 27,1 Ед/мл, IgG-аКЛ — 5,9 GPL, IgM-аКЛ — 2,0 MPL, IgG- $\alpha\beta_2$ -ГП₁ — 4,4 Ед/мл, IgM- $\alpha\beta_2$ -ГП₁ — 1,9 Ед/мл, прямая проба Кумбса +/-, АНФ Her2 — 1/2560 h+sp, анти-дсДНК >200,0 МЕ/мл, IgG — 19,0 г/л, IgM — 1,31 г/л, IgA — 6,16 г/л, компоненты комплемента: C3 — 0,745 г/л, C4 — 0,05 г/л, антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) — 3,0 Ед/мл, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) — 5,4 Ед/мл, анти-Sm — 46,5 Ед/мл, антицентромерные антитела — 2,7 Ед/мл, анти-РНП70 >200,0 Ед/мл, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и криоглобулины в пределах нормы. Общий анализ мочи: белок — 0,3 г/л, лейкоциты — 7–8 в поле зрения (п/з), эпителий плоский — 1–2 в п/з, гиалиновые цилиндры — 2 в п/з. Суточная моча: белок — 0,3 г/сут.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, число сердечных сокращений — 82 в минуту, нормальная электрическая ось сердца. Преобладание потенциалов левого желудочка. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка.

Компьютерная томография органов грудной клетки: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Трахея, главные, долевы и сегментарные бронхи проходимы. Внутрigrудные лимфатические узлы не увеличены, обычной плотности и структуры. Свободная жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определяется. Кости без деструктивных нарушений, дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

Капилляроскопия: синдром Рейно.

УЗИ слюнных желез: лимфатические узлы в околоушных слюнных железах. Диффузно неоднородная структура, признаки синдрома Шегрена. УЗИ органов брюшной полости и почек: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря. Гемангиомы в правой доле печени.

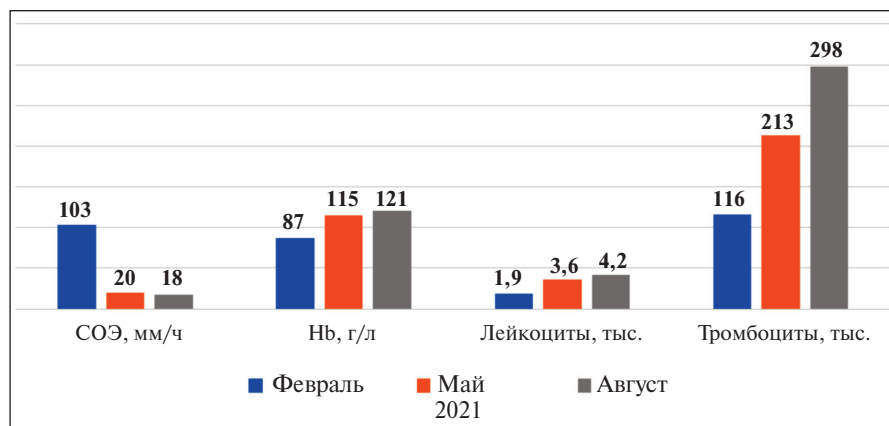


Рис. 2. Динамика показателей общего анализа крови у пациентки П. на фоне терапии
Fig. 2. Dynamics of CBC test parameters in patient P. during therapy

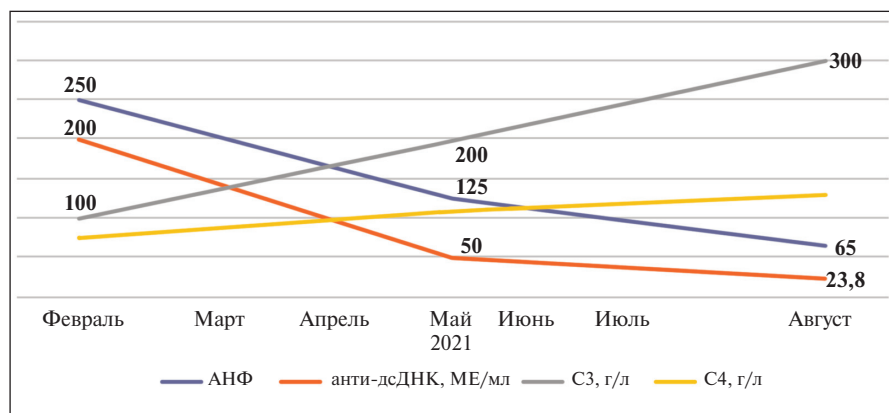


Рис. 3. Динамика показателей иммунологической активности СКВ у пациентки П. на фоне терапии
Fig. 3. Dynamics of indicators of immunological activity of SLE in patient P. during therapy

активность (DAS28 – 5,01), с системными проявлениями (синдром Шегрена), эрозивный, рентгенологическая стадия III, АЦЦП+, функциональный класс II и СКВ (M32.1), активность – III (SLEDAI-2K – 15 баллов, индекс повреждения SLICC – 3 балла), с поражением суставов (полиартрит), сосудов (синдром Рейно, ладонно-подошвенные капилляриты, ливедо-вазкулит), гематологическими (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и иммунологическими (анти-дсДНК+, анти-Sm+, анти-RNP70+, АНФ+) нарушениями. Миопия средней степени (H52.1), ангиопатия сетчатки обоих глаз, заднекапсулярная катаракта

Учитывая высокую активность как РА, так и СКВ, неэффективность ранее проводимой терапии (МТ, сульфасалазин, лефлуномид), молодой возраст пациентки, необратимые повреждения органов (остеопения, перелом шейки бедра в анамнезе, осложненная заднекапсулярная катаракта, деформирующий полиартрит с нарушением функции кистей), рекомендовано добавить к терапии метипредом 8 мг/сут генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) – ритуксимаб (РТМ) 1000 мг внутривенно (в/в) капельно, с последующим назначением микофенолата мофетила 1000 мг/сут, гидроксихлорохина 200 мг/сут, что способствовало значительному улучшению общего состояния и уменьшению выраженности суставного синдрома.

Динамическое обследование после 3 и 6 мес терапии позволило подтвердить положительный клинико-лабораторный эффект (рис. 2, 3): боль – 10 мм, ЧБС – 2, ЧПС – 0. После 6 мес терапии ревматологом по месту жительства доза метипреда уменьшена до 4 мг/сут, обострения заболевания не наблюдалось. Таким образом, проводимая терапия позволила снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) и добиться ремиссии заболевания.

Обсуждение. По данным А. Fernandez и соавт. [25], признаки РА и СКВ при рупусе редко проявляются или диагностируются одновременно. Практически у 2/3 пациентов в дебюте заболевания наблюдается ревматоидоподобный полиартрит. Отмечался более молодой возраст пациентов, у которых заболевание дебютирует клинической картиной РА [9, 10, 12, 14].

Ж. Ли и соавт. [10] проанализировали данные 56 пациентов с диагнозом рупуса, среди которых 84% составляли женщины со средним возрастом дебюта заболевания 35 лет, тогда как средний возраст верификации диагноза был 45 лет. Интересно, что в 66% случаев первым признаком являлся ревматоидоподобный полиартрит, в связи с чем устанавливался диагноз РА [26]. Распространенность рупуса у пациентов с СКВ варьируется от 0,09% [28] до 9,7% [10]. В двух самых последних и крупных исследованиях она составила 1,3% [17] и 1,4% [14].

Денситометрия: Z-критерий в L_{1-IV} – 2,8, в шейке левого бедра – 2,0. Заключение: показатели минеральной плотности костной ткани в L_{1-IV} и шейке левого бедра соответствуют остеопении.

Контрастная рентгенография слюнной железы и протоков (сиалография): начальные проявления паренхиматозного сиалоаденита.

Рентгенография кистей и стоп: остеопороз, более выраженный в околосуставных отделах, немногочисленные кистовидные просветления костной ткани, эрозии ряда смежных суставных поверхностей, преимущественно межфаланговых суставов кистей, внутрисуставной остеолиз в области межфаланговых суставов I пальцев кистей, подвывихи ряда пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, большие I и V пальцев кистей, вальгусная девиация I плюснефаланговых суставов; щели суставов значительно сужены, остеофиты на краях суставных поверхностей дистальных межфаланговых суставов кистей. Заключение: признаки хронического эрозивного артрита III стадии (см. рис. 1, а–г).

Консультирована офтальмологом, выявлена заднекапсулярная катаракта.

В соответствии с классификационными критериями РА ACR/EULAR (2010) и СКВ SLICC (2012) диагностированы: РА серонегативный (M05.3), поздняя клиническая стадия, средняя

Причины таких расхождений заключаются в неоднородности критериев включения и подходов к диагностике эрозий, что может приводить к гиподиагностике рупуса у пациентов с РА и СКВ. Максимальная распространенность рупуса (9,7%) была обнаружена в проспективной когорте из 103 пациентов с СКВ, которые прошли систематический скрининг эрозий с помощью УЗИ и магнитно-резонансной томографии кисти и запястья. Таким образом, более низкая частота рупуса в ретроспективных когортах пациентов с СКВ, которым не проводили полного инструментального обследования, может быть следствием гиподиагностики [9]. Ревматоидоподобный артрит является основным диагностическим признаком рупуса, который необходимо дифференцировать от доброкачественно протекающего неэрозивного артрита и синдрома Жаку [7, 31–33]. L. Antonini и соавт. [11] представили наиболее часто встречающиеся при рупусе клинические проявления (табл. 2).

Наиболее частыми признаками СКВ у пациентов с рупусом являются гематологические нарушения [12], изменения кожи и слизистых оболочек, поражение почек и серозит, а самыми распространенными вариантами кожных проявлений — скуловая сыпь, фотосенсибилизация и алопеция, в то время как дискоидная сыпь регистрируется редко [10]. У нашей пациентки первым признаком заболевания был ревматоидоподобный полиартрит, через 5 лет присоединились гематологические нарушения в виде глубокой тромбоцитопении.

Поражение почек — нередкое проявление рупуса. Так, у 24 пациентов с рупусом при патоморфологическом исследовании биоптата почек были выявлены разные классы волчаночного нефрита (ВН) по критериям ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society) 2003 г.: преимущественно IV (45,8%; n=11) и II классы (25%; n=6), в то время как III и V классы встречались реже (по 12,5% каждый; n=3) [9, 12, 13, 15, 18, 24, 28, 33]. У нашей пациентки не выявлено критерияльных признаков ВН, однако при госпитализации был обнаружен мочевого синдром.

При рупусе, хотя и редко, но возможно поражение периферической нервной системы. J.A. Simon и соавт. [28] наблюдали 3 пациентов с поперечным миелитом и 2 с множественным мононевритом, опубликованы также данные о развитии энцефалопатии и судорожного синдрома [25, 27].

В 2014 г. J. Li и соавт. [10] описали 10 пациентов с рупусом и интерстициальным поражением легких. S. Zaman и соавт. [34] сообщили о сочетании рупуса с эндокардитом Либмана—Сакса и инфарктом головного мозга. Синдром Рейно и васкулит встречаются нередко, но протекают доброкачественно, без развития тяжелых осложнений. Так, у нашей пациентки отмечены синдром Рейно и ливедо-васкулит [10, 22, 25, 27, 30].

Лечение рупуса основывается на комплексном применении ГК, цитостатической терапии, гидроксихлорохина, возможно присоединение ГИБП. ГК назначают в дозах от 6,5 до 15 мг/сут в пересчете на преднизолон [9, 17, 18, 28], по мнению ряда авторов, при рупусе требуются более низкие дозы ГК, чем при СКВ [10]. В/в введение метилпреднизолона используется у пациентов с рупусом реже, чем у больных СКВ [10]. Наиболее часто назначаемым цитостатическим препаратом является МТ, реже применяются азатиоприн и лефлуномид [9, 17, 18, 28]. Обязательно проводится терапия гидроксихлорохином, поскольку он эффективен и при СКВ, и при РА [9, 17, 18]. При поражении жизненно важных

Таблица 2. Клинические проявления рупуса (n=287) [11]

Table 2. Clinical manifestations of Rhupus (n=287) [11]

Признак	Частота, % (наличие признака / число обследованных)
Полиартрит	88,2 (225/255)
Симметричный артрит	87 (206/237)
Эрозии	90 (251/278)
Ревматоидные узелки	16 (43/262)
Поражение кожи	41 (118/287)
Язвы слизистых оболочек	23 (65/287)
Фотосенсибилизация	30 (87/287)
Алопеция	17 (47/271)
Синдром Рейно	9 (25/271)
Серозит	26 (74/287)
Нейропсихические нарушения	5 (14/287)
Поражение почек	35 (100/287)
Поражение легких	6 (16/287)
Гематологические нарушения	70 (202/287)
Васкулит	4 (12/287)

органов, особенно почек, целесообразно использование циклофосамида, микофенолата мофетила и циклоспорина [10, 17, 18, 20, 24, 33, 35–37]. В нескольких исследованиях продемонстрировано успешное лечение ГИБП — ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [16, 17], абатацептом [19] и РТМ [18, 20]. Назначались также тоцилизумаб [38], барицитиниб [15] и белимумаб [39]. Следует отметить, что ингибиторы ФНО α , абатацепт, РТМ и тоцилизумаб разрешены к применению у пациентов с рупусом [40]. РТМ одобрен для терапии РА, в то же время он хорошо зарекомендовал себя при лечении СКВ в реальной клинической практике [41–44]. L. Andrade-Ortega и соавт. [18] в открытом исследовании оценивали эффективность терапии РТМ в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и иммунодепрессанты (кроме ГК) были отменены за месяц до начала исследования у 9 больных рупусом. Эффективность оценивалась через 6 мес. Отмечалось значимое снижение DAS28 (в среднем с 5,73 до 3,02; $p < 0,001$) и SLEDAI-2K (с 5 до 1,22; $p < 0,001$). Средняя доза преднизолона была уменьшена с 11,66 до 0,55 и 1,11 мг/сут через 12 и 24 мес соответственно. В другом исследовании 6 пациентам с рупусом, не получавшим БПВП, также вводился РТМ в дозе 1000 мг с интервалом 2 нед, а через 28 нед курс лечения повторялся. Через 12 мес наблюдалось значимое снижение DAS28 в среднем с 5,98 до 3,95 ($p < 0,01$) и SLEDAI-2K с 7,1 до 1,3; ($p < 0,01$), средняя доза ГК через 6 мес была уменьшена с 15,4 до 10,6 мг/сут ($p < 0,05$) [20]. L. Laccarino и соавт. [45] сообщили о хорошем ответе по DAS28 и SLEDAI-2K у 2 из 3 рефрактерных к традиционным методам лечения пациентов с рупусом после назначения РТМ.

В анализируемом клиническом случае комбинированное применение микофенолата мофетила, гидроксихлорохина и РТМ было обусловлено высокой клинической и иммунологической активностью заболевания, а также наличием необратимых повреждений органов и непереносимостью многих препаратов

Заключение. Таким образом, наше клиническое наблюдение иллюстрирует отдельный фенотип СКВ в сочетании с ревматоидоподобным поражением суставов, имею-

щий отличный от других вариантов заболевания набор клинических и иммунологических маркеров. В реальной клинической практике следует учитывать, что аутоиммунные заболевания динамичны и могут эволюционировать. Поскольку эти заболевания часто дебютируют с полиартрита, необходимо помнить, что он может быть проявлением разных системных заболеваний и такие пациенты нуждаются в регулярном мониторинге для своевременного их выявления.

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

- Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med*. 2015 May 6;2(1):e000084. doi: 10.1136/lupus-2015-000084. eCollection 2015.
- Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(4):197-204. doi: 10.1080/03009740310003677.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):155-63. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
- Vannini A, Cheung K, Fusconi M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide positivity in non-rheumatoid arthritis disease samples: citrulline-dependent or not? *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):511-6. doi: 10.1136/ard.2006.058933. Epub 2006 Sep 19.
- Friedberg CK, Gross L, Kaufman W. Non-bacterial thrombotic endocarditis: associated with prolonged fever, arthritis, inflammation of serous membranes and widespread vascular lesions. *Arch Intern Med (Chic)*. 1936;58(4):662-84. doi:10.1001/archinte.1936.00170140087006
- Daugherty GW, Baggenstoss AH. Syndrome characterized by glomerulonephritis and arthritis Libman-Sacks disease with predominantly renal involvement. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950 Jun;85(6):900-23. doi: 10.1001/archinte.1950.00230120009002.
- Fernandez A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhupus. *Clin Rheumatol*. 2004 Dec;23(6):523-6. doi: 10.1007/s10067-004-0951-2.
- Toone EC, Irby R, Pierce EL. The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 1960 Nov;240:599-608.
- Tani C, D'Aniello A, Sedie D, et al. Rhupus syndrome: Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb;12(4):537-41. doi: 10.1016/j.autrev.2012.09.004. Epub 2012 Oct 11.
- Li J, Wu H, Huang X, et al. Clinical analysis of 56 patients with rhupus syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Aug;93(10):e49. doi: 10.1097/MD.0000000000000049.
- Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, et al. Rhupus: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102612. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102612. Epub 2020 Jul 12.
- Liu T, Li G, Mu R, et al. Clinical and laboratory profiles of rhupus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus*. 2014 Aug;23(9):958-63. doi: 10.1177/0961203314526439. Epub 2014 Mar 7.
- Lozada-Navarro AC, Castillo-Martinez D, Moreno-Ramirez M, et al. An imbalance in the T-helper phenotypes displayed by senescent CD4(+)CD28(null) T cells is associated with erosive arthritis (rhupus syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Nov;27(13):2155-2160. doi: 10.1177/0961203318793715. Epub 2018 Aug 15.
- Gomezano NW, Silva CA, Aikawa NE, et al. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):227-31. doi: 10.1007/s10067-015-3127-3. Epub 2015 Nov 28.
- Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, et al. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: report of seven cases and literature review. *Mod Rheumatol*. 2020 Nov;30(6):1082-3. doi: 10.1080/14397595.2019.1682795. Epub 2019 Oct 30.
- Yang BB, Xiao H, Li XJ, Zheng M. Safety and efficacy of etanercept-methotrexate combination therapy in patients with rhupus: an observational study of nonglucocorticoid treatment for rheumatic diseases. *Discov Med*. 2018 Jan;25(135):14-20.
- Danion F, Sparsa L, Arnaud L, et al. Long-term efficacy and safety of antitumour necrosis factor alpha treatment in rhupus: an open-label study of 15 patients. *RMD Open*. 2017 Dec 29;3(2):e000555. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000555. eCollection 2017.
- Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Munoz-Lopez S, Rosales-Don Pablo VM. Efficacy and tolerability of rituximab in patients with rhupus. *Reumatol Clin*. 2013 Jul-Aug;9(4):201-5. doi: 10.1016/j.reuma.2012.10.010. Epub 2013 Feb 15.
- Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, et al. Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:697525. doi: 10.1155/2013/697525. Epub 2013 Nov 14.
- Piga M, Gabba A, Cauli A, et al. Rituximab treatment for 'rhupus syndrome': clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study. *Lupus*. 2013 May;22(6):624-8. doi: 10.1177/0961203313482741. Epub 2013 Apr 4.
- Malaise O, Halleux S, von Frenckell C, et al. Rhupus: when rheumatoid arthritis meets lupus. *Rev Med Liege*. 2012 Sep;67(9):475-84.
- Benavente EP, Paira SO. Rhupus: report of 4 cases. *Reumatol Clin*. 2011 Sep-Oct;7(5):333-5. doi: 10.1016/j.reuma.2010.12.006. Epub 2011 Mar 21.
- Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):77-83. Epub 2007 Dec 15.
- Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ, et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;25(1):47-53.
- Fernandez A, Quintana G, Rondon F, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):164-7. doi: 10.1007/s10067-005-1149-y. Epub 2005 Jun 25.
- Amezcu-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with "rhupus": a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R144. doi: 10.1186/ar2036.
- Rodriguez-Reyna TS, Alarcon-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 May;38(3):219-23. doi: 10.1080/08916930500050145.
- Simyn JA, Granados J, Cabiedes J, et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus*. 2002;11(5):287-92. doi: 10.1191/0961203302lu1890a.

29. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):173-6. doi: 10.1136/ard.51.2.173.
30. Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis*. 1987 Nov;46(11):853-8. doi: 10.1136/ard.46.11.853.
31. Pipili C, Sfritzer A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med*. 2008 Nov;19(7):482-7. doi: 10.1016/j.ejim.2008.01.017. Epub 2008 Apr 1.
32. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):53-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.022. Epub 2017 Apr 4.
33. Seo SR, Lee SJ, Park DJ, et al. Successful treatment using cyclosporine in a patient with lupus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):708-11. Epub 2011 Sep 1.
34. Zaman S, Rahim MA, Sayami LA, et al. Libman-sacks endocarditis in a bangladeshi patient suffering from lupus. *Trop Doct*. 2019 Oct;49(4):309-11. doi: 10.1177/0049475519854623. Epub 2019 Jun 10.
35. Piga M, Saba L, Gabba A, et al. Ultrasonographic assessment of bone erosions in the different subtypes of systemic lupus erythematosus arthritis: comparison with computed tomography. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 4;18(1):222. doi: 10.1186/s13075-016-1125-8.
36. Zengin O, Onder ME, Sarica MA, et al. Systemic vasculitis in a patient with lupus syndrome. *Reumatismo*. 2015 Dec 23;67(4):161-4. doi: 10.4081/reumatismo.2015.858.
37. Turkcapar N, Olmez U, Ozer D, et al. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2006 Jul;26(9):841-5. doi: 10.1007/s00296-005-0084-1. Epub 2005 Nov 22.
38. Kim MY, Park S, Suh CH, et al. Patient with systemic lupus erythematosus combined with erosive arthritis was treated successfully with tocilizumab: a case report. *J Rheum Dis*. 2018;25(2):144-147. doi: 10.4078/jrd.2018.25.2.144.
39. Dayer PVC, Rivas NL, Ferrin JJM, et al. Belimumab treatment in lupus: a case report with severe skin involvement. *Dermatol Ther*. 2019 Sep;32(5):e13056. doi: 10.1111/dth.13056. Epub 2019 Aug 20.
40. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):650-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011. Epub 2017 Apr 18.
41. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
42. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
43. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 1;57(3):470-9. doi: 10.1093/rheumatology/kex395.
44. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2458-66. doi: 10.1002/art.27541.
45. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):363-73. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004. Epub 2012 Jun 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.11.2022/15.01.2023/19.01.2023

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.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

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

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

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

Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки

Лейнеман Я.А., Самигуллина Р.Р., Шостак М.С., Мазуров В.И.

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

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Представлен опыт лечения пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), которые в связи с резистентностью к традиционным схемам впервые в Российской Федерации были включены в программу раннего доступа ингибитора интерферона I типа — анифролумаба. Приведены клинические данные и результаты инструментальных методов обследования на фоне 6-месячной терапии у пациентки с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; программа раннего доступа; ингибитор интерферона I типа; анифролумаб; клинический случай.

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

Для ссылки: Лейнеман ЯА, Самигуллина РР, Шостак МС, Мазуров ВИ. Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки. Современная ревматология. 2023;17(2):72–76.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-72-76

Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program

Leineman I.A., Samigullina R.R., Shostak M.S., Mazurov V.I.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

The article presents the results of treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), who, due to resistance to traditional regimens, for the first time in the Russian Federation were included in the early access program of the type I interferon inhibitor — anifrolumab. Clinical data and results of instrumental examinations of a patient with SLE on the background of 6-month therapy are presented.

Keywords: systemic lupus erythematosus; early access program; type I interferon inhibitor; anifrolumab; clinical case.

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

For reference: Leineman IA, Samigullina RR, Shostak MS, Mazurov VI. Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):72–76.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-72-76

Терапия системной красной волчанки (СКВ) включает применение агрессивных иммуносупрессивных препаратов — глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Согласно современной стратегии EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) «Лечение до достижения цели» (Treat to target), терапия СКВ должна быть направлена на достижение ремиссии (индекс активности SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index = 0 на фоне лечения гидроксихлорохином и без применения ГК) либо низкой степени активности (SLEDAI-2K ≤4 на фоне использования гидроксихлорохина, цитостатиков в стабильных дозах и ГК <7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон) [1]. При достижении ремиссии начинается этап поддерживающей терапии, нацеленной на снижение риска обострений и сведение к минимуму токсичности принимаемых препаратов, в первую очередь ГК. В реальной практике остается высоким число пациентов, не достигших низкой активности болезни или ремиссии

(47,1%), а также пациентов с изменением функций жизненно важных органов и развитием коморбидных заболеваний вследствие проведения терапии [2]. Крайне редко встречается бесстероидная ремиссия, 76% пациентов продолжают принимать преднизолон в дозах >7,5 мг/сут [2]. Поэтому создание препаратов с новым механизмом действия и хорошим профилем безопасности остается актуальным.

Последние 20 лет в изучении патогенеза СКВ ознакомились прорывом в оценке роли интерферона (ИФН) типа I, уровень экспрессии которого коррелирует с активностью и тяжестью заболевания [3]. Это позволило рассматривать ИФН в качестве мишени при разработке нового лечения СКВ [4]. Первым препаратом, успешно прошедшим клинические испытания и зарегистрированным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СКВ, стал анифролумаб, который представляет

собой моноклональное антитело IgG1 κ , избирательно связывающееся с субъединицей 1 рецептора ИФН типа I (type I interferon receptor, INFAR1) [5]. Связывание анифролумаба с INFAR1 ингибирует активность рецептора, снижая передачу сигналов и генную транскрипцию медиаторов воспаления, блокируя один из ключевых моментов патогенеза СКВ — созревание моноцитов в миелоидные дендритные клетки, которые экспрессируют собственные антигены для иммунных клеток и запускают аутоиммунную реакцию [6].

Возможность использовать препарат на территории Российской Федерации появилась благодаря внедрению программы раннего доступа. В центре ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) в эту программу было включено 7 пациентов с диагнозом СКВ. Особенностью этих случаев стал факт признания резистентного течения заболевания с множественной лекарственной непереносимостью и неэффективностью анти-В-клеточной терапии, так как обеспечение по этой программе было возможно только по жизненным показаниям.

Представляем описание пациентки с СКВ, резистентной к терапии ГК, нескольким цитостатикам, генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), у которой наблюдался эффект от применения анифролумаба. Пациентка подписала информированное согласие на участие в программе раннего доступа по получению препарата анифролумаб и информированное согласие на публикацию своих фотографий. В соответствии с Постановлением Правительства о ввозе незарегистрированных препаратов на территорию Российской Федерации одобрения локального этического комитета на терапию таким препаратом не требуется [7].

Клиническое наблюдение

Пациентка У., 38 лет, считает себя больной с 2001 г., когда впервые стала отмечать проявления синдрома Рейно в области кистей и стоп. С апреля 2003 г. присоединилась лихорадка до 39 °С с генерализованными артралгиями. Повышение температуры сохранялось около 2 нед, принимала парацетамол, поливитамины. На фоне лихорадки появились высыпания на лице и по всему телу, которые расценили как аллергическую реакцию на поливитамины. В связи с сохранением жалоб была направлена на госпитализацию в Клиническую ревматологическую больницу №25 (КРБ №25), Санкт-Петербурга. При поступлении по данным обследования с учетом поражения кожи, суставов, высокого титра антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к Sm-антигену, согласно критериям ACR (American College of Rheumatology) 1997 г., был верифицирован диагноз СКВ. Назначены преднизолон 15 мг/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут с эффектом. После выписки из стационара пациентка самостоятельно постепенно отменила преднизолон, гидроксихлорохин не принимала. Резкое ухудшение состояния отметила в июне 2005 г., когда возник рецидив фебрильной лихорадки, полиартрита, распространенных высыпаний на коже пузырькового характера. Осмотрена дерматологом, данных в пользу герпетической инфекции не получено. Состояние расценено как обострение СКВ, возобновлена терапия преднизолоном 20 мг/сут, гидроксихлорохином 200 мг/сут. Однако улучшение не достигнуто, и пациентка вновь была госпитализирована в КРБ №25.

При обследовании отмечалась активность СКВ 3-й степени с генерализованным кожным процессом и полиартритом. Доза преднизолона увеличена до 120 мг/сут с последующим снижением

до 90 мг/сут, в качестве базисного препарата назначен циклофосфамид (ЦФ) 200 мг 2 раза в неделю. Амбулаторно доза преднизолона была уменьшена до 25 мг/сут, принимала ЦФ по 200 мг 2 раза в неделю. На фоне терапии ежегодно отмечались обострения СКВ в виде эпизодов фебрильной лихорадки, полиартрита и распространенных кожных высыпаний на лице и туловище. Обострения купировались увеличением дозы ГК. Активность СКВ не снижалась, в связи с чем с 2007 г. получала азатиоприн 100 мг/сут. Однако в 2008 г. из-за отсутствия препарата в аптечной сети возобновлена терапия ЦФ. На фоне лечения сохранялась средняя степень активности заболевания, поэтому доза ГК постоянно корректировалась. В 2011 г. наблюдался эпизод опоясывающего герпеса с вовлечением ветви тройничного нерва. Проведен курс противовирусной терапии с эффектом. После очередного обострения СКВ принято решение о повторном назначении азатиоприна по 100 мг/сут. На фоне этой терапии также отмечались ежегодные обострения в весеннее время после инсоляции в виде генерализованных эритематозно-папулезных высыпаний, хейлита, дистального васкулита, усиления алопеции. Ежегодно проходила стационарное лечение, получала курсы плазмафереза в сочетании с пульс-терапией ГК и ЦФ с последующим приемом преднизолона 0,5 мг/кг/сут и снижением его дозы до поддерживающей (10 мг/сут). В качестве базисной терапии принимала азатиоприн 100 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут. Однако, несмотря на лечение, сохранялась средняя степень активности заболевания (SLEDAI-2K=10), участились эпизоды обострений с высокой степенью активности (SLEDAI-2K=18). В 2016 г. было принято решение о проведении терапии препаратом белимумаб в рамках клинического исследования. Пациентка получала его в дозе 10 мг/кг по схеме в течение 2 лет, однако клинический эффект был неполным — отмечалось снижение общей активности заболевания с уменьшением SLEDAI-2K до 4, но сохранялись кожный синдром (сыпь и алопеция) и потребность в ГК.

После окончания исследования продолжила прием преднизолона (с увеличением и снижением дозы в зависимости от кожно-суставных проявлений), базисную терапию азатиоприном. В апреле 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию (НКВИ), после чего наблюдалось постепенное ухудшение самочувствия: нарастание высыпаний в области лица, груди, спины. При лабораторном исследовании выявлена высокая иммунологическая активность, впервые появилась протеинурия 0,450 г/сут. Была определена умеренная активность заболевания (SLEDAI-2K=10). Доза преднизолона увеличена до 30 мг/сут. Назначен микофенолата мофетил 2 г/сут. Субъективно переносимость лечения была удовлетворительной, но выявлено снижение числа лейкоцитов до $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, в связи с чем препарат был отменен, и число лейкоцитов нормализовалось. При попытке возобновить прием микофенолата мофетила в терапевтической дозе отмечалось снижение числа лейкоцитов, и препарат был рекомендован в дозе 1 г/сут, на фоне которой число лейкоцитов оставалось на уровне $3,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

В феврале 2022 г. повторно перенесла НКВИ, после чего вновь наблюдались нарастание выраженности кожной сыпи, суставного синдрома, усиление выпадения волос. При обследовании активность СКВ высокой степени (SLEDAI-2K=18). Проведен курс плазмафереза в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 500 мг №3. Продолжена терапия ГК, их доза с 30 мг/сут постепенно снижена до 15 мг/сут, в качестве базисных препаратов использовались микофенолата мофетил 1 г/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут с неполным клиническим



Рис. 1. Кожные проявления на лице у пациентки с СКВ до (а, б), через 1 мес (в) и 5 мес (г) терапии анифролумабом

Fig. 1. Face skin manifestations in a patient with SLE before (a, б), after 1 month (в) and after 5 months (г) of therapy with anifrolumab



Рис. 2. Кожные проявления на туловище у пациентки с СКВ до (а, б) и через 1 мес (в, г) терапии анифролумабом

Fig. 2. Skin manifestations on the trunk in a patient with SLE before (a, б) and after 1 month (в, г) of treatment with anifrolumab

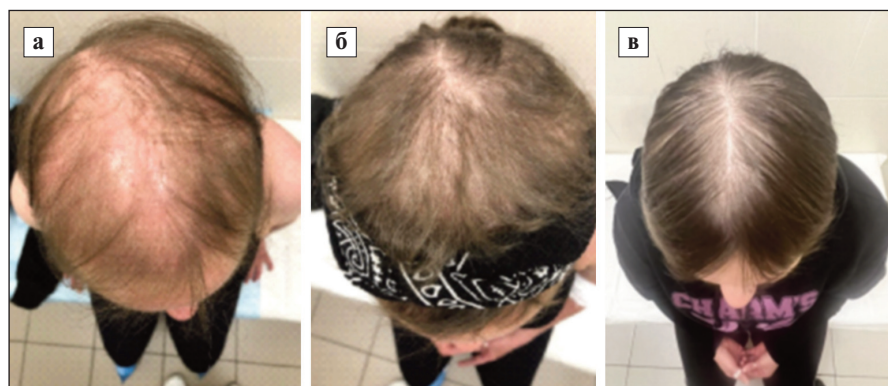


Рис. 3. Проявления алопеции у пациентки с СКВ до (а), через 1 мес (б) и 5 мес (в) терапии анифролумабом

Fig. 3. Manifestations of alopecia in a patient with SLE before (a), after 1 month (б) and after 5 months (в) of therapy with anifrolumab

эффектом — сохранялись алопеция, кожные высыпания, хейлит и активный суставной синдром, которые не позволяли далее снижать дозу ГК. У пациентки постоянно сохранялась средняя степень активности (SLEDAI-2K=10) на фоне приема преднизолона по 15 мг/сут. Генерализованные высыпания, выраженная алопеция, суставной синдром существенно влияли на качество жизни. В связи с длительным приемом ГК развился вторичный

синдром Иценко—Кушинга (ожирение, артериальная гипертензия, остеопения). При обследовании в апреле 2022 г.: повышение уровня антител к двуспиральной ДНК >200 ед/мл, АНФ — 1:320, гипоккомплементемия, лейкопения — $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ с абсолютной лимфопенией (на фоне приема микофенолата мофетила), протеинурия — 0,290 г/сут.

С учетом результатов обследования было принято решение о необходимости коррекции тактики ведения пациентки. Имелись все показания для включения ее в программу раннего доступа и инициации терапии препаратом анифролумаб. В июне 2022 г. была выполнена первая инфузия, через 4 нед после которой наблюдался клинический эффект в виде полного регресса кожных высыпаний и суставного синдрома. К 5-му месяцу терапии отмечался не только стойкий эффект в отношении кожных симптомов и суставов, но и выраженный рост волос (рис. 1—3).

Переносимость терапии анифролумабом была удовлетворительная, аллергических реакций и нежелательных явлений (НЯ) не зарегистрировано. На фоне достижения клинического

эффекта со 2-го месяца применения препарата было начато снижение дозы ГК, с 6-го месяца отменен микофенолата мофетил. В настоящее время пациентка принимает преднизолон 5 мг/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут. В ходе курса терапии у пациентки наблюдались частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций, однако при более детальном анализе хронологии событий выяснено, что инфекции верхних дыхательных путей участились после перенесенного первого эпизода НКВИ и на фоне назначения микофенолата мофетила. После инициации терапии анифролумабом увеличения частоты, а также утяжеления таких эпизодов пациентка не отмечает. На 7-м месяце терапии возник рецидив опоясывающего герпеса легкой степени тяжести (только с кожными проявлениями), но с хорошим ответом на противовирусную терапию. Очередное введение препарата отложено до выздоровления.

Помимо клинического улучшения, наблюдалась и положительная лабораторная динамика. За 6 мес применения препарата у пациентки нормализовались уровни С3- и С4-компонентов комплемента и АНФ. Снижение SLEDAI-2K с 12 до 4 баллов было достигнуто в течение месяца. Также значимо улучшилось качество жизни, о чем свидетельствовали показатели по доменам «Физическое здоровье», «Эмоциональное здоровье», «Планирование», «Интимные отношения» и «Образ тела» специфического опросника *Lupus Quality of Life (LupusQoL)* и по доменам «Физическое функционирование», «Роль эмоционального функционирования», «Роль физического функционирования», «Социальное функционирование», «Психологическое здоровье» опросника SF-36. Снижение дозы ГК способствовало уменьшению массы тела и нормализации уровня артериального давления. В клинической картине остались только проявления синдрома Рейно, которые поддаются терапии вазоактивными препаратами.

Обсуждение. Данный клинический случай наглядно демонстрирует эффективное применение анифролумаба у пациентки с преимущественным поражением кожи, ее придатков и суставов с резистентным течением и зависимостью от ГК. У 7 пациентов с СКВ, включенных в программу раннего доступа в центре СЗГМУ им. И.И. Мечникова, изначально отмечались значительные затруднения при выборе терапии вследствие множественной резистентности и непереносимости как цитостатических препаратов, так и ГИБП. Пациенты вынуждены были принимать средние дозы ГК (15–20 мг/сут) для поддержания удовлетворительного самочувствия, так как имели персистирующую среднюю активность заболевания (SLEDAI-2K=8–10). К сожалению, большинство из них уже имели проявления лекарственного синдрома Иценко–Кушинга и, несмотря на молодой возраст, такие осложнения, как ожирение, артериальная гипертензия и остеопороз, связанные с длительным приемом ГК. Именно поэтому опыт применения анифролумаба у таких пациентов стал особенно ценным, так как в каждом клиническом случае препарат позволил добиться положительной клинической динамики с достижением к 6-му месяцу полной ремиссии (SLEDAI-2K=0) в 2 случаях, клинической ремиссии (SLEDAI-2K <4) в 2 случаях, низкой степени активности в 3 случаях. Также под влиянием препарата отмечены нормализация показателей клинического анализа крови (коррекция цитопений), снижение суточной протеинурии (с 0,5 г/сут до нормы через 3 мес), титра АНФ, нормализация уровня комплемента. Эта

динамика в 5 из 7 случаев позволила со 2-го месяца терапии анифролумабом уверенно начать снижение дозы ГК до 5 мг/сут. У 2 пациентов был полностью отменен преднизолон и у 2 — цитостатики (азатиоприн и микофенолата мофетил). Ни у одного из пациентов не наблюдалось развития обострения заболевания, как и инфузионных и аллергических реакций на применение анифролумаба. В 2 случаях возникли инфекции верхних дыхательных путей, но их течение было легким, а частота такой же, как на фоне предыдущих схем лечения. Случаев тяжелого течения НКВИ в ходе применения анифролумаба также не зарегистрировано. Только у 1 пациентки отмечен рецидив опоясывающего герпеса, но он наблюдался и в анамнезе при приеме ЦФ и характеризовался кожной формой с хорошим ответом на противовирусную терапию.

Таким образом, опыт применения анифролумаба в центре СЗГМУ им. И.И. Мечникова сопоставим с результатами клинических исследований и даже превосходит их по срокам достижения ответа в отношении как кожно-суставных проявлений, так и скорости снижения дозы ГК и времени достижения ремиссии и/или низкой степени активности заболевания. Так, по данным исследований TULIP-1 и TULIP-2, при умеренной исходной кожной активности на 12-й неделе снижение по крайней мере на 50% индекса площади и тяжести красной волчанки наблюдалось у 24 (49%) из 49 пациентов в группе анифролумаба и у 10 (25%) из 40 в группе плацебо [8]. В группе анифролумаба у 45 (52%) из 87 пациентов, принимавших высокие дозы преднизолона в начале клинического исследования с 40-й по 52-ю неделю, его доза была уменьшена до 7,5 мг/сут или менее по сравнению с 30% пациентов в группе плацебо (у 25 из 83) [8]. Низкая активность СКВ или ремиссия между 36-й и 52-й неделями исследования была достигнута соответственно у 30 и 10% пациентов [9].

Наиболее частыми НЯ при использовании анифролумаба и плацебо в исследовании TULIP-2 были инфекции верхних дыхательных путей (22 и 10% соответственно), назофарингит (16 и 11%), инфузионные реакции (14 и 8%), бронхит (12 и 4%) и кожная форма опоясывающего герпеса (7 и 1%). Во всех случаях они разрешились без прекращения лечения. Эти НЯ были серьезными в группе анифролумаба у 15 (8%) из 180 пациентов, в группе плацебо — у 31 (17%) из 182 [8]. Об анафилактических реакциях не сообщалось. НЯ привели к прекращению приема анифролумаба у 11 из 180 пациентов в исследовании TULIP-1 и у 5 из 180 в исследовании TULIP-2, и в каждом исследовании наблюдалось по 1 летальному исходу из-за пневмонии [8].

Заключение. Анифролумаб — первый препарат, направленный на ингибирование ИФН I типа, который, по данным исследований и по результатам применения в рамках программы раннего доступа, демонстрирует новые возможности эффективного и безопасного контроля СКВ. При более широком применении в клинической практике препарат позволит помогать пациентам не только с тяжелым резистентным течением СКВ и отсутствием эффекта анти-В-клеточной терапии, но и со средней и низкой степенью активности заболевания с зависимостью от приема ГК, с осложнениями от приема ГК и особенно с тяжелыми поражениями кожи, ее придатков и суставов. Достижение ремиссии СКВ без использования ГК не только улучшит качество жизни пациентов, но и значительно повлияет на прогноз и выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun; 78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
2. Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? Русский медицинский журнал. 2021;(7):13-6.
[Gaidukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(7):13-6. (In Russ.)].
3. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2020 Dec;67:87-94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014.
4. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21.
[Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects of pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52(3):311-21. (In Russ.)].
5. Peng L, Oganessian V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon-alpha receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
6. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376-86. doi: 10.1002/art.39962.
7. Правительство Российской Федерации, Постановление от 1 июня 2021 г. №853, Москва, Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию. [The Government of the Russian Federation, Resolution №853 of June 1, 2021, Moscow, On Approval of the Rules for the Import of Medicines for Medical Use into the Russian Federation]. <http://static.government.ru/media/files/983ApRBoMmVTectRv9Z6PoQ6BlvEbq.pdf>
8. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
9. Van Vollenhoven R, Morand E, Furie R, et al. Attainment of Remission with Anifrolumab: A Post Hoc Analysis of Pooled TULIP-1 and TULIP-2 Datasets [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(suppl 9):0359.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.02.2023/21.03.2023/23.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «АстраЗенека». 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 AstraZeneca. 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.

Лейнеман Я.А. <https://orcid.org/0000-0003-2538-8112>

Самитулина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Поражение легких при ревматоидном артрите

Попова Е.Н., Митькина М.И., Пономарева Л.А., Пономарев А.Б., Чинова А.А.,
Моисеев С.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва
Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8/2

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся не только деструкцией суставов, но и поражением внутренних органов. Интерстициальные заболевания легких считаются наиболее частым и серьезным легочным осложнением РА, при этом, по данным большинства исследований, их распространенность составляет около 50%. Как правило, поражение легких возникает спустя несколько лет после дебюта РА.

В статье представлено описание клинического наблюдения, особенностью которого является развитие респираторных расстройств (выраженной одышки) уже через месяц после начала РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерстициальные заболевания легких; клинический случай.

Контакты: Мария Игоревна Митькина; mari.mitkina.99@mail.ru

Для ссылки: Попова ЕН, Митькина МИ, Пономарева ЛА, Пономарев АБ, Чинова АА, Моисеев СВ. Поражение легких при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2023;17(2):77–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-77-81

Lung involvement in rheumatoid arthritis

Popova E.N., Mitkina M.I., Ponomareva L.A., Ponomarev A.B., Tchynova A.A.,
Moiseev S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
8/2, Trubetskaya Street, Moscow 119991, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease of unknown etiology, characterized not only by joint destruction, but also by visceral organ involvement. Interstitial lung disease is considered the most common and serious pulmonary complication of RA, with a prevalence of about 50% according to most studies. As a rule, involvement of the lungs occurs several years after the onset of RA.

The article presents a description of a clinical case of the development of respiratory disorders (severe dyspnea) as early as a month after RA onset.

Keywords: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; clinical case.

Contact: Maria Igorevna Mitkina; mari.mitkina.99@mail.ru

For reference: Popova EN, Mitkina MI, Ponomareva LA, Ponomarev AB, Tchynova AA, Moiseev SV. Lung involvement in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):77–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-77-81

Среди многообразных внесуставных проявлений ревматоидного артрита (РА) изменения в легочном интерстиции диагностируются у 60–80% пациентов, определяя прогноз заболевания и риск жизнеугрожающих осложнений [1–4]. Хотя болезни сердечно-сосудистой системы являются причиной большинства смертей, связанных с РА, на долю смертности от интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), ассоциированных с РА (РА-ИЗЛ), приходится около 10–20% случаев [5–7]. При РА в патологический процесс могут вовлекаться все органы дыхательной системы (табл. 1) [8, 9].

Общепопуляционный риск возникновения ИЗЛ в течение жизни составляет около 1%, а у пациентов с РА — 8%. [5]. При использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) ИЗЛ диагностируется более чем у половины пациентов с РА, но только около 10% из них имеют клинические симптомы. [10, 11]. К факторам риска возникновения РА-ИЗЛ относят курение, мужской пол, наличие высоких уровней ревматоидного фактора (РФ) и/или антител

к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), высокую активность заболевания, генетическую предрасположенность и пожилой возраст [12].

До сих пор патогенез РА-ИЗЛ остается неясным. Предполагают, что в легочном интерстиции при РА происходит инициация аутоиммунного ответа с повреждением альвеолярного барьера за счет экспрессии цитруллинированных белков. Цитруллинирование — процесс посттрансляционной модификации белка, при котором аминокислота аргинин путем дезаминирования превращается в цитруллин в реакции с участием пептидил-аргинин-деиминаз (ПАД) 2 и 4. Считается, что РА-ИЗЛ возникает у генетически предрасположенных лиц, подвергшихся воздействию некоторых факторов окружающей среды, например курения или профессиональных вредностей. Курение приводит к более высокой экспрессии фермента ПАД2, повышая уровень потенциально иммуногенных цитруллинированных пептидов, тем самым провоцирует потерю аутоотолерантности и поддерживает синтез АЦЦП у

Таблица 1. Варианты поражения дыхательной системы при РА
Table 1. Variants of respiratory system involvement in RA

Паренхима легких	ИЗЛ: — обычная интерстициальная пневмония — неспецифическая интерстициальная пневмония — организирующаяся пневмония — диффузное альвеолярное поражение — лимфоцитарная интерстициальная пневмония — десквамативная интерстициальная пневмония — острая интерстициальная пневмония Ревматоидные некробиотические узелки Синдром Каплана (силикоартрит) Инфекции Лекарственно-индуцированный пневмонит
Дыхательные пути	Артрит перстнечерпаловидного сустава Бронхоэктазы Бронхиолит: — фолликулярный — облитерирующий — диффузный панбронхиолит
Плевра	Плевральный выпот Плеврит Пневмоторакс Бронхоплевральный свищ Фиброторакс Эмпиема
Сосудистая сеть	Легочная гипертензия Легочный васкулит Венозная тромбоэмболия Легочное кровотечение

тивность 3, незрозивный (рентгенологическая стадия II), АЦЦП-позитивный, функциональный класс (ФК) II. При флюорографии была обнаружена двусторонняя инфильтрация в легких, в связи с чем пациентке было рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

При КТ ОГК от 02.09.2022 в обоих легких выявлены множественные участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», «булыжной мостовой» с периферическим и перибронхиальным расположением. Объем поражения правого легкого составлял 25–50%, левого легкого — 25–50%. Данная КТ-картина была расценена как вирусная пневмония средней степени тяжести (КТ 2) в стадии обратного развития. В описании данного исследования не исключалась возможная роль COVID-19 в формировании указанных изменений. По этой причине проводилась терапия амоксициллином в сочетании с клавулановой кислотой в дозе по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В качестве противоревматического препарата назначен мелоксикам 15 мг 1 раз в день, который затем был заменен на этори-коксиб в дозе 120 мг/сут с последующим снижением суточной дозы до 90 мг. Терапия метотрексатом была временно отложена из-за бактериальной инфекции. В дальнейшем рекомендован контроль КТ-картины легких в динамике. Однако лечение не оказало должного эффекта.

Примерно через месяц после дебюта суставного синдрома (21.09.2022) пациентка отметила появление слабости и выраженной одышки, возникавшей при минимальной повседневной физической нагрузке и в покое. Одновременно с одышкой наблюдались эпизоды повышения температуры тела (максимально до 37,5 °C) и приступообразный малопродуктивный кашель с отделением незначительного количества мокроты слизистого и слизисто-гнойного характера.

При осмотре в клинике Университетской клинической больницы (УКБ) №3 10.10.2022: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, умеренной влажности, лимфатические узлы не увеличены. При аускультации легких дыхание везикулярное, по правой задней подмышечной линии выслушивается участок нежной крепитации. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

При спирометрии 06.10.2022 зарегистрированы снижение жизненной емкости легких до 54% и объема форсированного выдоха 1 до 58% при нормальном значении индекса Тиффно (107%), а также снижение диффузионной способности легких до 61% от должной (при уровне гемоглобина — 134 г/л) пропорционально альвеолярному объему, конечный систолический объем — 110%.

При контрольной КТ ОГК 21.09.2022 сохранялись распространенные ретикулярные изменения с мозаичным уплотнением внутридолькового и междолькового интерстиция, соответствующие паттерну «матового стекла» с тенденцией к формированию в субплевральных отделах легких участков выра-

генетически предрасположенных лиц. На сегодняшний день доказана связь повышенного риска возникновения ИЗЛ у больных РА с несколькими генетическими факторами: HLA-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40, HLA-DR4 и мутациями гена, кодирующего ингибитор α_1 -протеазы [8–10, 13–15].

Приводим описание пациентки с РА-ИЗЛ.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 51 года, считает себя больной с августа 2022 г., когда впервые отметила болезненность и отек межфаланговых суставов кистей и плюснефаланговых суставов (ПФС) стоп. Чуть позднее присоединилась боль в лучезапястных, плечевых и коленных суставах, сопровождавшаяся утренней скованностью до 1,5–2 ч.

Начало заболевания пациентка ни с чем не связывает. Работала научным сотрудником музея. Из хронических заболеваний отмечает наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа с 2019 г. Весной 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию без осложнений, вакцинирована. Аллергологический анамнез неотягощен. Наличие вредных привычек, операций и травм отрицает.

При обследовании в специализированном ревматологическом учреждении в анализах крови выявлены повышенные уровни АЦЦП — 331 Ед/мл (норма — 0–17 ЕД/мл) и РФ — 431 Ед/мл (норма — 0–14 Ед/мл). На рентгенограммах кистей определялись умеренное сужение суставных щелей межфаланговых (преимущественно дистальных) и лучезапястных суставов, субхондральный остеосклероз. На обзорной рентгенограмме дистальных отделов стоп — сужение суставных щелей I ПФС, единичные кистовидные просветления костной ткани, вальгусная деформация I ПФС 3-й степени (более выраженная слева) и подвывихи II–IV ПФС. Диагноз: РА, серопозитивный, ранняя стадия, ак-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 2. Характеристика рентгенологических паттернов РА-ИЗЛ
Table 2. Characteristics of X-ray patterns of RA-ILD

Вариант паттерна	Типичная рентгенологическая картина	Распространенность
Обычная интерстициальная пневмония	Усиление легочного рисунка преимущественно в субплевральных и базальных отделах легких, «сотовое легкое», минимальные изменения по типу «матового стекла», нарушение архитектоники легких, тракционные бронхоэктазы	8–66%
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Обширные изменения по типу «матового стекла», тракционные бронхоэктазы, субплевральное сохранение структуры	19–57%
Организирующаяся пневмония	Очаговые изменения по типу «матового стекла», консолидация, симптом «обратного гало»	0–11%
Другие (лимфоцитарная интерстициальная пневмония; десквамативная интерстициальная пневмония и др.)	Тонкостенные кисты, центрилобулярные узелки, изменения по типу «матового стекла», утолщение перибронховаскулярной перегородки, преимущественное поражение верхних долей	Редкие случаи

женного фиброза, но без типичных для поздней стадии ИЗЛ полноценных тракционных бронхоэктазов. Отсутствие поздних изменений (картины «сотового легкого») на данный момент не позволяет полностью исключить риск прогрессирования ИЗЛ в дальнейшем и обосновывает, с учетом динамической оценки КТ, целесообразность назначения таргетной терапии, в том числе препаратов с антифиброгенной активностью.

В ходе обследования пациентки в стационаре был установлен окончательный основной диагноз: РА, серопозитивный, ранняя стадия, активность 3, с системными проявлениями (ИЗЛ), незрозивный (рентгенологическая стадия II), АЦЦП-позитивный, ФК III. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Дислипидемия. Гиперурикемия. Осложнения: дыхательная недостаточность 1 степени. Хроническая сердечная недостаточность 1 степени. СД 2-го типа, целевой уровень HbA1c <6,5%. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Дуодено-гастральный рефлюкс. Катаральный левосторонний колит. Долихоsigmoid. Хронический внутренний геморрой, ремиссия. Ожирение I степени (индекс массы тела — 32,46 кг/м²). Неалкогольная жировая болезнь печени.

При повторном посещении клиники УКБ № 3 14.12.2022 жалобы на одышку, кашель и усталость сохранялись. Со слов пациентки, при подъеме по лестнице она вынуждена делать остановки на каждом лестничном пролете. На фоне приема эторикоксиба боль и отечность в лучезапястных, коленных, межфаланговых суставах кистей и ПФС стоп уменьшились, но утренняя скованность сохранялась. При осмотре общее состояние расценено как средней степени тяжести, что обусловлено проявлениями дыхательной недостаточности и выраженной слабостью. Объективно: кожа над суставами не изменена, видимые деформации отсутствуют. При аускультации отмечена отрицательная динамика, свидетельствующая о прогрессировании заболевания: симметрично выслушивалась двусторонняя крепитация в базальных отделах легких, доходящая до уровня лопаток. Уровень SpO₂ — 92%. Артериальное давление при измерении на обеих руках — 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 101 в минуту.

Назначен микофенолата мофетил в суточной дозе 1000 мг, рекомендовано рассмотреть вопрос об использовании генно-инженерного биологического препарата (ГИБП).

Обсуждение. Данное наблюдение отличается яркой клинической картиной прогрессирующей дыхательной недо-

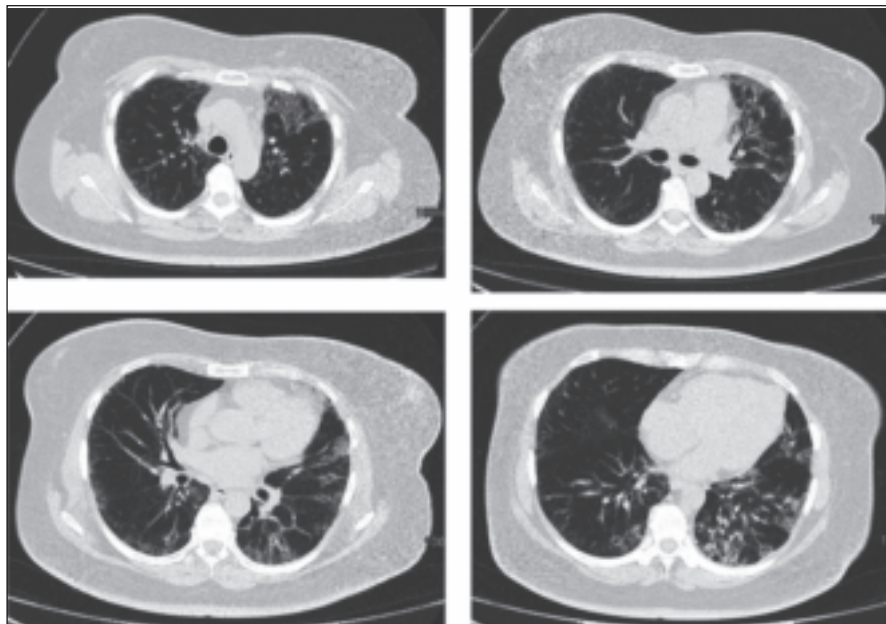
статочности, которая явилась результатом быстрого вовлечения паренхимы легких в системный воспалительный процесс, преобладающий по тяжести в клинической картине и опережающий развитие деформации суставов. Чаще легочный фиброз формируется в среднем через 5 лет после установления диагноза, но у 20% больных поражение органов дыхания предшествует суставному синдрому [8, 9, 16]. Можно предположить, что в представленном случае COVID-19 стал возможным триггером аутоиммунного воспаления. В современной литературе уже описано большое число аутоиммунных заболеваний, развившихся в ассоциации с новой коронавирусной инфекцией, в том числе РА [17, 18]. В данном случае заболевание дебютировало с классического суставного синдрома у женщины среднего возраста, диагноз РА не вызывал сомнений и был своевременно установлен в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Примечательно, что уже при первичном обследовании у пациентки были выявлены очень высокие уровни РФ и АЦЦП, что является фактором риска развития РА-ИЗЛ.

Как известно, появление ИЗЛ часто связано с ухудшением состояния больных РА, что и произошло в описанном нами случае менее чем через месяц после начала заболевания.

При РА-ИЗЛ встречаются все виды интерстициальных пневмоний, однако наиболее распространенной формой является паттерн обычной интерстициальной пневмонии (табл. 2) [10, 19].

Изменения, выявленные у нашей пациентки при КТ ОГК, более соответствуют неспецифической интерстициальной пневмонии, которая чаще наблюдается у женщин, тогда как обычная интерстициальная пневмония более характерна для мужчин (см. рисунок). Отсутствие признаков «сотового легкого» позволяет отнести изменения в легких к ранней стадии фиброзирующего процесса и указывает на более благоприятный прогноз и возможность лучшего ответа на лечение, однако не исключает прогрессирования внутригрудных изменений с необратимой потерей функции легких [19–21].

В настоящее время стратегия лечения пациентов с РА-ИЗЛ недостаточно разработана, результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований отсутствуют. В качестве инициальной терапии больной были назначены глюкокортикоиды и микофенолата мофетил. Выбор терапии усложняется тем, что многие лекарственные



КТ ОГК больной А. В легких определяются двусторонние выраженные диффузные ретикулярные изменения. Видны уплотнения участков легочной ткани по типу «матового стекла», просветы расширенных бронхов и бронхиол

Chest CT scan of patient A. Bilateral marked diffuse reticular changes in the lungs. Areas of ground-glass opacity and lumens of dilated bronchi and bronchioles are visible

К ним относят метотрексат, лефлуно-мид, сульфасалазин. Ритуксимаб, как и другие ГИБП, может стать причиной тяжелых инфекций, в том числе респираторных, но этот риск компенсируется потенциальным эффектом лечения [22–28].

В последние годы обсуждается вопрос о возможном назначении антифибротических препаратов пациентам с прогрессирующим фиброзным поражением легких при системных заболеваниях, хотя основным показанием для использования ингибиторов тирозинкиназ остается обычная интерстициальная пневмония (идиопатический легочный фиброз), отличающаяся быстротой и тяжестью легочного фиброзного ремоделирования при минимальной воспалительной активности. Вместе с тем антифиброгенная терапия может рассматриваться у некоторых пациентов в качестве дополнительной или терапии второй линии при условии отсутствия ответа на проводимое «традиционное» лечение. Будущие проспективные исследования позволят более четко определить перспективы назначения антифиброгенных препаратов с целью улучшения прогноза у данной категории больных [29].

средства, применяемые при РА, могут вызывать дополнительное лекарственно-индуцированное повреждение легких.

спективы назначения антифиброгенных препаратов с целью улучшения прогноза у данной категории больных [29].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cortet B, Perez T, Roux N, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(10):596–600. doi: 10.1136/ard.56.10.596.
2. Bilgili A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005 Aug;25(6):429–35. doi: 10.1007/s00296-004-0472-y.
3. Demir R, Bodur H, Tokoglu F, et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1999;19(1–2):19–22. doi: 10.1007/s002960050093.
4. Kanat F, Levendoglu F, Teke T. Radiological and functional assessment of pulmonary involvement in the rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2007 Mar;27(5):459–66. doi: 10.1007/s00296-006-0234-0.
5. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1583–91. doi: 10.1002/art.27405.
6. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):63–9. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012;50(6):63–9. (In Russ.)].
7. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1700–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
8. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Aug 15;4(5):443–8. doi: 10.1513/pats.200703-045MS.
9. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 May;41(2):225–36. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004.
10. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev.* 2021 Jun 30; 30(160): 210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021.
11. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):1. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(6):1 (In Russ.)].
12. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, et al. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2019 Sep;40(3):545–60. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.003.
13. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med.* 2014 May;2(5):416–28. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70047-5.
14. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008 Oct;67(10):1488–92. doi: 10.1136/ard.2007.075192.
15. Anderson R, Meyer PWA, Ally MMTM, Tikly M. Smoking and Air Pollution as Pro-Inflammatory Triggers for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Nicotine Tob Res.* 2016 Jul;18(7):1556–65. doi: 10.1093/ntr/ntw030.
16. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 1998 Dec;19(4):667–85, viii. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70109-x.
17. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug;80(8):1096–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859.

18. Насонов Е.Л. 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.)].
19. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *J Clin Med*. 2019 Nov 21;8(12):2038. doi: 10.3390/jcm8122038.
20. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1322-8. doi: 10.1183/09031936.00092309.
21. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2019-27. doi: 10.1378/chest.127.6.2019.
22. Evans RB, Ettensohn DB, Fawaz-Estrup F, et al. Gold lung: recent developments in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 1987 Feb;16(3):196-205. doi: 10.1016/0049-0172(87)90022-9.
23. Shettar SP, Chattopadhyay C, Wolstenholme RJ, Swinson DR. Diffuse alveolitis on a small dose of penicillamine. *Br J Rheumatol*. 1984 Aug;23(3):220-4. doi: 10.1093/rheumatology/23.3.220.
24. Inokuma S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Jul;10(4):603-11. doi: 10.1517/14740338.2011.560835.
25. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1829-37. doi: 10.1002/art.1780401016.
26. Hamadeh MA, Atkinson J, Smith LJ. Sulfasalazine-induced pulmonary disease. *Chest*. 1992 Apr;101(4):1033-7. doi: 10.1378/chest.101.4.1033.
27. Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):276-7. doi: 10.1080/03009740410005836.
28. Koike R, Tanaka M, Komano Y, et al. Tacrolimus-induced pulmonary injury in rheumatoid arthritis patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Aug;24(4):401-6. doi: 10.1016/j.pupt.2011.01.016.
29. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):925-34. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2023/05.03.2023/08.03.2023

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.

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

Митькина М.И. <https://orcid.org/0000-0003-1637-232X>

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

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

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

Подавление острого костномозгового отека (остеита) в крестцово-подвздошных суставах при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом

Эрдес Ш.Ф., Старкова А.С.

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

Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) вызывает опасения как у врачей, так и у пациентов. Однако при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) НПВП используются не только в качестве симптоматической терапии, но и для сдерживания прогрессирования заболевания. Поэтому при активном аксСпА НПВП рекомендуется назначать на значительно более длительный срок, чем указано в инструкции по применению препарата.

В статье представлены два клинических наблюдения длительного использования эторикоксиба при активном аксСпА. В обоих случаях отмечены клиническая эффективность и исчезновение активного остеита в крестцово-подвздошных суставах, хорошая переносимость лечения.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; активный сакроилиит; остеит; нестероидные противовоспалительные препараты; эторикоксиб.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Старкова АС. Подавление острого костномозгового отека (остеита) в крестцово-подвздошных суставах при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом. Современная ревматология. 2023;17(2):82–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-82-85

Suppression of acute bone marrow edema (osteitis) in the sacroiliac joints with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis

Erdes Sh.F., Starkova A.S.

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

Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a concern for both doctors and patients. However, in axial spondyloarthritis (axSpA), NSAIDs are used not only as a symptomatic therapy, but also to prevent the progression of the disease. Therefore, in active axSpA, NSAIDs are recommended to be administered for a much longer period of time than it is indicated in the instructions for use of the drug.

The article presents two clinical cases of long-term use of etoricoxib in active axSpA. In both cases, clinical efficacy and resolution of active osteitis in the sacroiliac joints, good tolerability of treatment were noted.

Keywords: axial spondyloarthritis; active sacroiliitis; osteitis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; etoricoxib.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Starkova AS. Suppression of acute bone marrow edema (osteitis) in the sacroiliac joints with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):82–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-82-85

Большинством пациентов, а нередко и врачами, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) воспринимаются как симптоматические средства, что связано с их выраженным противоболевым и жаропонижающим эффектом. При этом возможность длительного применения данной группы препаратов вызывает опасения и у врачей, и у пациентов. Однако при ряде заболеваний НПВП рассматриваются как одно из звеньев патогенетической терапии. К таким заболеваниям относится в первую очередь аксиальный

спондилоартрит (аксСпА), который преимущественно поражает позвоночник и крестцово-подвздошные суставы (КПС) [1]. Основным и наиболее известным представителем аксСпА является анкилозирующий спондилит (АС). НПВП, помимо уменьшения боли и воспаления, тормозят прогрессирование аксСпА. В связи с этим лечение должно проводиться длительно, на порядок дольше, чем это описано в инструкциях по применению данных лекарственных средств, что особо подчеркивается как в отечественных, так и в зарубежных

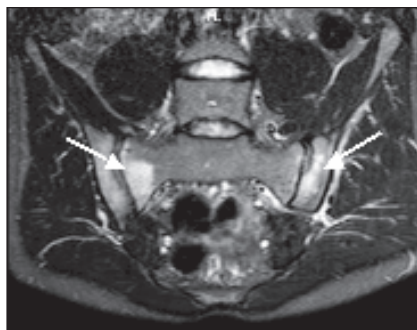


Рис. 1. Больной К., 26 лет. МРТ КПС в режиме T2 STIR (декабрь 2021 г.). Видны очаги активного костномозгового воспаления в области обоих КПС (гиперинтенсивные сигналы) в режиме жироподавления (белые стрелки)

Fig. 1. Patient K., 26 years old. MRI of the sacroiliac joints (SIJs) in T2 STIR mode (December 2021). Foci of active bone marrow inflammation are visible in the area of both SIJs (hyperintense signals) in fat suppression mode (white arrows)

клинических рекомендациях [2–4]. Конечно, при этом важно уделять внимание проблеме безопасности терапии и риску развития нежелательных явлений (НЯ).

Было показано, что при длительном применении НПВП можно достигнуть не только клинической ремиссии, но и подавить внутрикостное воспаление (остеит) в КПС [5, 6] и замедлить рентгенологическое прогрессирование сакроилиита (СИ).

Приводим два клинических случая, наглядно демонстрирующих эффективность длительного использования НПВП, в том числе в отношении подавления активного воспаления (остеита) КПС.

Клиническое наблюдение 1

Больной К., 26 лет, впервые обратился в ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в декабре 2021 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника (ПОП), перемежающуюся боль в ягодицах, боль в височно-нижнечелюстном суставе при жевании. Боль в ПОП возникла 2 года назад, ее интенсивность постепенно нарастала, перемежающаяся боль в ягодицах беспокоила последние 6 мес. СОЭ и уровень СРБ на протяжении всего времени оставались в пределах нормы. Выявлен антиген HLA-B27. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС (рис. 1) с двух сторон определялись обширные очаги костномозгового воспаления (остеит). Из семейного анамнеза известно, что отец и брат пациента страдают АС.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы чистые, подвижность всех отделов позвоночника и суставов в пределах возрастной нормы, пальпация суставов безболезненна. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 3,9. Установлен диагноз: АС, ранняя

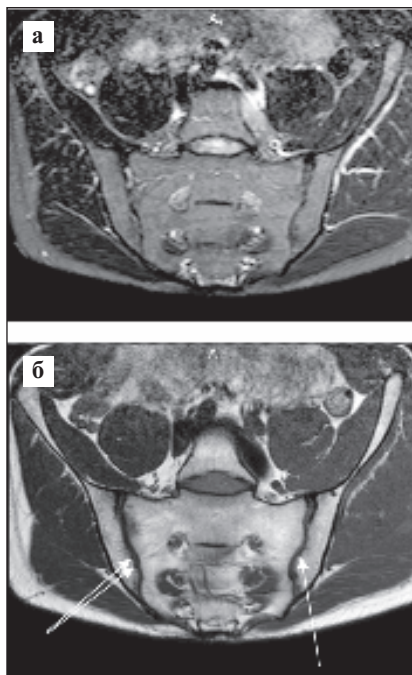


Рис. 2. Тот же больной. МРТ КПС в динамике (май 2022 г.): а — в режиме T2 STIR очаги активного костномозгового воспаления (остеит) в области КПС не определяются; б — в режиме T1 отсутствуют признаки жировой дегенерации, но имеются единичные небольшие эрозии (белые стрелки)

Fig. 2. The same patient. MRI of the SIJs in dynamics (May 2022): а — in the T2 STIR mode, foci of active bone marrow inflammation (osteitis) in the SIJs area are not detected; б — in T1 mode there are no signs of fatty degeneration, but there are single small erosions (white arrows)

стадия, HLA-B27-позитивный, низкой активности. Был назначен эторикоксиб в дозе 90 мг/сут длительно.

При повторном осмотре в мае 2022 г. пациент жалоб не предъявлял. Боль в ПОП прошла через 1 нед после начала приема эторикоксиба и в дальнейшем на фоне его непрерывного применения не возобновлялась. СОЭ и уровень СРБ были в пределах нормы. По данным повторной МРТ КПС признаки острого воспаления в области суставов отсутствовали (рис. 2, а). Проведенная через 1 мес после начала приема препарата фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) не выявила патологических изменений в обследованной области желудочно-кишечного тракта. Уровень печеночных ферментов оставался в пределах нормы.

Следует также отметить, что на фоне терапии за прошедшие полгода в КПС не обнаружено развития очагов жировой дистрофии, хотя появились первые мелкие эрозии суставов (рис. 2, б).

При повторном осмотре было констатируется достижение лекарственной ремиссии (клинико-лабораторной и по данным МРТ).

Клиническое наблюдение 2

Больная Б., 31 года, считает себя больной с 2006 г. (17 лет). Дебют заболевания с воспалительной болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в правую ногу до колена. Получала терапию НПВП в режиме по требованию (при усилении боли). В 2019 г. развилось значимое обострение: усилились

боль в спине, скованность, появилась боль в правом плечевом суставе. При обследовании выявлен антиген HLA-B27, на обзорном снимке таза определялся двусторонний СИ I–II стадии по Kellgren, а на МРТ КПС — двусторонний активный СИ. СРБ — 40 мг/л. На основании данных обследования установлен диагноз: АС, HLA-B27-позитивный, ранняя стадия, высокая активность. Назначена терапия сульфасалазином 2 г/сут и НПВП — этодолоком — в постоянном режиме. Терапию получала до весны 2020 г. В июне 2021 г. развился передний увеит левого глаза с гипопионом. В декабре 2021 г. отметила усиление боли в пояснично-крестцовом и грудном отделах позвоночника. В анализах крови 01.12.2021: СРБ — 4,8 мг/л, СОЭ (по Вестергергену) — 34 мм/ч, аспартатаминотрансфераза — 26 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 21 Ед/л.

По данным МРТ КПС (март 2021 г.) имелись признаки активного левостороннего СИ (рис. 3, а). Проведена смена НПВП — вместо этодолока назначен эторикоксиб 90 мг/сут, продолжен прием сульфасалазина 2 г/сут.

В марте 2022 г. в связи с обострением госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При поступлении предъявляла жалобы на боль в правом тазобедренном суставе, боль в шейном, грудном отделах позвоночника, утреннюю скованность в позвоночнике в течение 2 ч. При осмотре состояние относительно

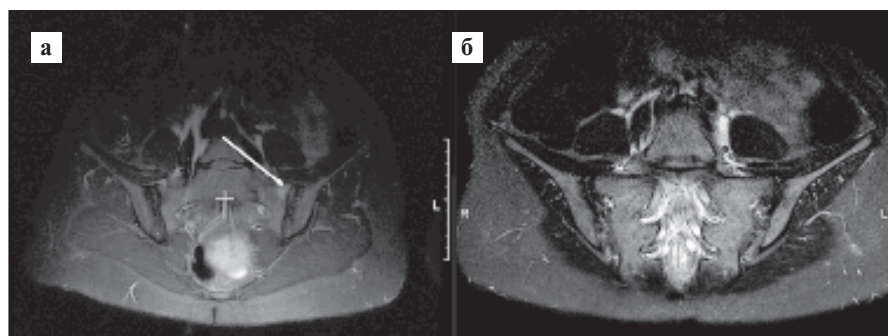


Рис. 3. Больная Б., 31 года. МРТ КПС в режиме T2 STIR (март 2021 г.): а — визуализируются признаки активного левостороннего СИ (белая стрелка); б — через год (март 2022 г.) признаки остейта отсутствуют

Fig. 3. Patient B., 31 years old. MRI of the SIJs in T2 STIR mode (March 2021): a — signs of an active left-sided sacroiliitis are visualized (white arrow); б — a year later (March 2022) there are no signs of osteitis

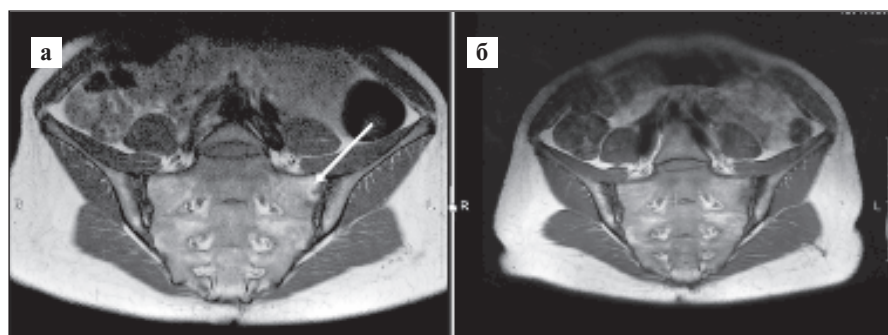


Рис. 4. Та же больная. МРТ КПС в режиме T1 (март 2022 г.): а — видно развитие жировой дегенерации в области левого КПС (белая стрелка) на месте предшествующего активного воспаления; б — отсутствие жировой дегенерации

Fig. 4. The same patient. MRI of the SIJs in T1 mode (March 2022): a — the development of fatty degeneration in the area of the left SIJ (white arrow) is visible at the site of previous active inflammation; б — no fatty degeneration

удовлетворительное. Артриты и энтезита не выявлено. Позвоночные индексы: ротация в шейном отделе позвоночника — 45° с двух сторон, симптом Шобера — 2,0 см, расстояние между медиальными лодыжками — 100 см, экскурсия грудной клетки — 2,5 см. BASDAI — 4,6, ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню CPB) — 1,5. СОЭ — 10 мм/ч, CRP — 0,8 мг/л. По данным ФГДС признаков поражения желудка и двенадцатиперстной кишки нет.

При МРТ КПС определялись признаки хронического СИ без активного воспаления (рис. 3, б, 4, а, б).

Обсуждение. Результаты рандомизированных клинических исследований генно-инженерных биологических препаратов при АС свидетельствуют о том, что в группе плацебо, пациенты которой длительно (от 3 до 6 мес) получали НПВП, редко

развивались серьезные желудочно-кишечные осложнения [7–9]. Важно подчеркнуть, что в этих исследованиях НПВП назначались на сроки, значительно более длительные, чем обозначено в инструкциях по их применению. Хорошо известно, что НПВП при аксСПА применяются не только как симптоматические, болеутоляющие и противовоспалительные средства, но и как «базисные» препараты, которые могут сдерживать прогрессирование заболевания. Кроме того, было показано, что, например, прием напроксена, у трети пациентов с ранним аксСПА приводит к устойчивой частичной клинической ремиссии [10]. У обоих описанных нами больных длительное использование НПВП способствовало исчезновению очагов воспаления в КПС, а у первого пациента — и быстрому достижению ремиссии аксСПА, что отмечено и в других работах [5, 11]. Однако продолжительное лечение НПВП может сопровождаться развитием НЯ. Поэтому такую терапевтическую тактику следует использовать, только если имеется полная уверенность в правильности диагноза, учтены все факторы риска развития желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и других осложнений, проводится регулярный мониторинг состояния пациента, что особенно подчеркивалось в рекомендациях по использованию данной группы препаратов [2, 12].

Заключение. Таким образом, можно сделать ряд выводов:

- при активном аксСПА длительное использование НПВП является одной из обязательных терапевтических опций;
- длительное непрерывное применение НПВП при аксСПА в ряде случаев позволяет подавить активное воспаление в КПС и добиться клинической ремиссии;
- перед назначением НПВП на длительный срок следует оценивать риск развития НЯ, а также тщательно мониторировать состояние больных для их предотвращения и своевременного выявления;
- продолжительный прием эторикоксиба при аксСПА безопасен при учете факторов риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений и регулярном наблюдении за состоянием пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-88.
[Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;

91(5):84-8. (In Russ.)].
2. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по

изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84.
[Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.).
3. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct;71(10):1285-99. doi: 10.1002/acr.24025. Epub 2019 Aug 21.
4. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
5. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-50. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):346-50. (In Russ.).]
6. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. Терапевтический архив. 2014;86(12):42-47. [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):42-47. (In Russ.).]
7. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852.
8. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913.
9. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
10. Sieper J, Lenaerts J, Wöllenhaupt J, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis. Results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203460. Epub 2013 Jun 5.
11. Poddubnyy D, Listing J, Sieper J. Brief Report: Course of Active Inflammatory and Fatty Lesions in Patients With Early Axial Spondyloarthritis Treated With Infliximab Plus Naproxen as Compared to Naproxen Alone: Results From the Infliximab As First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1899-903. doi: 10.1002/art.39690.
12. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.07.2022/15.10.2022/21.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» №AAAA-A19-119021190147-6.

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

The article was prepared within the framework of the fundamental scientific topic "Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis" №AAAA-A19-119021190147-6

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

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>

Лечение ревматических заболеваний. Разные нозологии, общие проблемы

Олюнин Ю.А.

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

Характерной чертой ревматических заболеваний (РЗ) является участие в их патогенезе хронического воспалительного процесса, обуславливающего формирование стойкого болевого синдрома. Поэтому в современных рекомендациях по лечению РЗ основное внимание уделяется коррекции нарушений, индуцирующих боль, вызванную воспалением. Между тем накапливается все больше данных об участии невоспалительных механизмов в развитии болевых ощущений при РЗ. В ряде случаев клиническая картина РЗ определяется одновременным участием нескольких механизмов. При этом симптоматика, связанная с воспалительным процессом, со временем может трансформироваться в иной фенотип боли, которая сохраняется даже после подавления воспалительных изменений. В такой ситуации корректная оценка статуса больного может вызывать серьезные затруднения. Результаты исследований показывают, что в условиях повседневной клинической практики при оценке статуса пациента, помимо характерных для каждого заболевания нарушений, необходимо учитывать возможность наличия симптоматики, обусловленной общими для разных заболеваний суставов механизмами центральной сенситизации.

Ключевые слова: ревматические заболевания; хроническая боль; центральная сенситизация; ноцицептивная боль; лечение.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Лечение ревматических заболеваний. Разные нозологии, общие проблемы. Современная ревматология. 2023;17(2):86–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-86-92

Treatment of rheumatic diseases. Different nosologies, common problems *Olyunin Yu.A.*

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

A characteristic feature of rheumatic diseases (RD) is a chronic inflammatory process, which contribute to their pathogenesis, and determines the formation of a persistent pain syndrome. Therefore, in current recommendations for the treatment of RD, the main attention is paid to the correction of disorders that induce pain caused by inflammation. Meanwhile, more and more data are accumulating on the participation of non-inflammatory mechanisms in the development of pain in RD. In some cases, the clinical picture of RD is determined by the simultaneous participation of several mechanisms. At the same time, the symptoms associated with the inflammatory process can eventually transform into a different pain phenotype, which persists even after the suppression of inflammatory changes. In such a situation, a correct assessment of the patient's status can cause serious difficulties. The results of the studies show that in everyday clinical practice, when assessing the status of a patient, in addition to the disorders characteristic of each disease, it is necessary to take into account the possibility of the presence of symptoms due to the mechanisms of central sensitization common to various joint diseases.

Keywords: rheumatic diseases; chronic pain; central sensitization; nociceptive pain; treatment.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; olyunin@mail.ru

For reference: Olyunin YuA. Treatment of rheumatic diseases. Different nosologies, common problems. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):86–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-86-92

Болезни костно-мышечной системы (БКМС), к которым относятся различные виды патологии опорно-двигательного аппарата, представляют собой одну из основных групп заболеваний человека, выделенных ВОЗ. Значение данной группы для здравоохранения и общества в целом зачастую недооценивается, поскольку летальность, вызванная этими болезнями, сравнительно невелика и среди причин смерти больных они занимают лишь 19-е место. Однако БКМС являются одним из ведущих факторов, определяющих потери, связанные с развитием функциональной недостаточности, инвалидизации и снижением качества жизни пациентов. По числу лет, прожитых с на-

рушением трудоспособности, БКМС находятся на 2-м месте среди всех заболеваний [1].

Негативное влияние БКМС на здоровье населения постоянно увеличивается, и рост благосостояния, который оценивается по динамике величины валового национального продукта на душу населения, сопровождается усилением этого влияния [1]. В России примерно четверть всех больных БКМС составляют пациенты с хроническими заболеваниями суставов, включая остеоартрит (ОА) и хронические воспалительные артриты [2]. Высокая распространенность ревматических заболеваний (РЗ) создает большую нагрузку на здравоохранение и определяет необходимость мультидис-

циплинарного подхода к ведению таких пациентов с участием врачей разных специальностей.

Значительные успехи в изучении патогенеза РЗ обеспечили возможность разработки и внедрения в клиническую практику высокоэффективных патогенетических средств, позволяющих в значительной степени сдерживать прогрессирование суставной патологии и повышать качество жизни больных [3]. Использование таких препаратов на ранней стадии заболевания позволяет предотвращать развитие необратимых изменений суставов и улучшать прогноз болезни в целом. Высокая эффективность и в то же время высокая стоимость новых препаратов привели к необходимости повышения качества диагностики и разработки оптимальной тактики ведения пациентов.

Эти задачи были решены благодаря созданию стандартизированных алгоритмов диагностики и рекомендаций по лечению каждой из нозологических форм. Сегодня лечение пациентов ревматоидического профиля направлено на подавление известных механизмов заболеваний, в первую очередь активности хронического воспаления. В большинстве случаев такой подход оказывается эффективным. Однако в ряде наблюдений при различной суставной патологии клиническая симптоматика сохраняется, несмотря на использование современных противоревматических препаратов.

Недостаточная эффективность лечения требует коррекции противоревматической терапии. Однако переключение на другой препарат далеко не всегда позволяет получить желаемый результат. Накапливается все больше данных об участии невоспалительных механизмов в формировании болевых ощущений при РЗ. Так, у 50% больных ревматоидным артритом (РА) болевой синдром сохраняется на фоне лечения иммуномодулирующими препаратами, подавляющими воспаление [4]. Считается, что в развитии характерной для РЗ хронической боли, помимо воспалительных и деструктивных изменений суставов, заметную роль играют психосоциальные факторы и центральные механизмы формирования боли [5].

Выделяют три основных механизма развития боли и три соответствующих им клинических варианта болевых ощущений. Это *ноцицептивная боль*, которая представляет собой ответ соматосенсорной системы на повреждающий стимул; *невропатическая боль*, обусловленная патологией нервных структур; *ноципластическая боль*, связанная с нарушением обработки болевых ощущений в нервной системе и возникающая без участия ноцицепторов при отсутствии повреждения периферической ткани и соматосенсорной системы [6].

Последний вариант боли пока изучен гораздо хуже, чем два предыдущих, и в клинической практике при оценке статуса пациента обычно не учитывается. *Пластичность* — важное свойство нервной системы. Как периферическая, так и центральная сенситизация (ЦС) сопровождается повышением реактивности и снижением порогов активации ноцицептивных нейронов, соответственно, периферической и центральной нервной системы (ЦНС) [7]. *Сенситизация* является характерной чертой ноципластической боли. Кроме того, в ее развитии отчетливо прослеживается участие ЦНС, поскольку клиническая симптоматика у таких пациентов имеет, скорее, не региональный, а распространенный характер и, помимо боли, представлена другими проявлениями, связанными с ЦНС: утомляемость, нарушение сна, ухудшение памяти, усиленная реакция на сенсорные стимулы,

не вызванные болью (повышенная чувствительность к свету, запахам, шуму) [8].

В ряде случаев в формировании клинической картины РЗ участвуют одновременно несколько механизмов. При этом ноцицептивная симптоматика, обусловленная воспалительным процессом, со временем может трансформироваться в ноципластический фенотип боли, которая сохраняется даже после подавления воспалительных изменений. В такой ситуации корректная оценка статуса больного может вызывать значительные затруднения, поскольку стандартные методы определения активности заболевания, используемые в рутинной клинической практике, в основном ориентированы на показатели, которые сообщает сам пациент, и не позволяют дифференцировать ноцицептивную и ноципластическую боль. В то же время некорректная оценка активности РЗ может стать причиной необоснованного усиления терапии, что влечет за собой серьезные финансовые потери и повышение риска неблагоприятных реакций (НР) [9].

Воспалительный процесс при каждом РЗ имеет свои особенности, как и обусловленная воспалением клиническая симптоматика. Кроме того, при любом хроническом заболевании суставов нередко встречается боль, не связанная с воспалением. Так, симптомы РА определяются рядом факторов, включая воспалительные изменения суставов, болевую сенситизацию, деструкцию хряща и костей. При этом развитие болевых ощущений при РА представляет собой динамический процесс, и по мере его прогрессирования болевой синдром может менять свои формы и выраженность.

На ранней стадии РА боль часто возникает до появления припухлости суставов. Артралгии могут иметь перемежающийся характер и локализоваться как в крупных, так и в мелких суставах. При этом источником болевых ощущений становятся не только ноцицепторы, воспринимающие воспалительные медиаторы, но и рецепторы, реагирующие на компрессию. Утренняя скованность является самостоятельным признаком активного синовита, но иногда ее бывает трудно отличить от боли [10]. Назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обычно позволяет эффективно подавлять симптомы артрита. Но интенсивная боль может присутствовать и после исчезновения явных признаков активного воспаления. Более чем у половины больных с ранним РА после начала лечения метотрексатом боль в значительной мере сохраняется [11].

Отмечается также существенное расхождение между выраженностью признаков системного воспаления и интенсивностью боли. У части больных после успешного подавления воспаления на фоне персистирующих артралгий со временем развивается распространенная боль, и эти проявления существенно не отличаются от таковых фибромиалгии (ФМ) [12]. Хроническая распространенная боль при РА может приобретать черты невропатической боли. Некоторые пациенты с РА без признаков активного артрита описывают возникающую у них боль как жгучую или напоминающую удар током [13]. Это позволяет говорить об участии механизмов ЦС в формировании болевого синдрома при РА, что подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга [14].

На поздней стадии РА хроническая боль во многом может определяться необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата и существенно уменьшается после

эндопротезирования суставов. Считается, что влияние хирургического лечения на боль обусловлено различными механизмами и отчасти связано с увеличением физической активности. Однако на групповом уровне отчетливые ассоциации между интенсивностью боли и прогрессированием рентгенологических изменений у больных РА не выявлены [15]. У пожилых пациентов с РА боль бывает связана с ОА [16].

Анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется в основном рецидивирующей болью в области позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, а также явлениями периферического артрита, энтезита и поражения глаз у некоторых больных. Назначение НПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обычно позволяет эффективно контролировать болевой синдром, что указывает на ноцицептивный характер боли [17]. Однако частота ФМ при АС выше, чем в популяции, — от 12 до 25% [18]. У больных АС описано наличие признаков невропатической боли и ЦС [19].

Развитие болевого синдрома при *псориатическом артрите (ПсА)* связано в основном с явлениями артрита и энтезита [20]. Персистирующая боль сохраняется более чем у половины больных ПсА, несмотря на эффективный контроль активности воспаления с помощью БПВП и ГИБП [21]. У многих из этих больных отмечаются аллодиния и гипералгезия, что указывает на невоспалительную природу боли. ФМ встречается в 16–22% случаев ПсА и может оказывать существенное влияние на результат определения воспалительной активности [22]. Р. Nøjgaard и соавт. [23] обнаружили распространенную боль у 35% больных ПсА. Ее наличие уменьшало вероятность достижения минимальной активности болезни и ухудшало качество жизни.

Имеющаяся у больного ПсА ФМ может имитировать симптоматику энтезита, искажая результат определения активности заболевания [24]. В группе больных ПсА с ФМ отмечались более высокие значения индекса энтезита, HAQ (Health Assessment Questionnaire) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), хотя по таким объективным признакам воспаления, как число припухших суставов, индекс тяжести псориаза и уровень СРБ, существенных различий не выявлено.

При ОА болевой синдром носит вариабельный характер. У некоторых пациентов боль возникает при отсутствии существенных изменений на рентгенограммах. Эти случаи часто расцениваются как ранний ОА, особенно при наличии факторов риска: возраст старше 50 лет и ожирение. Классификационные критерии раннего ОА находятся в стадии разработки [25].

В других случаях боль при ОА появляется, когда на рентгенограммах уже видны существенные изменения, и такие изменения отмечаются у большинства пациентов старше 50 лет [26]. Обычно боль имеет механический характер, усиливается при нагрузке и уменьшается в покое. Заболевание протекает волнообразно, с чередованием периодов ухудшения и улучшения, но по мере прогрессирования ОА боль возникает все чаще, появляется в покое и по ночам. По данным систематического обзора и метаанализа, у пациентов с ОА коленных суставов признаки невропатической боли выявлялись в 30–40% случаев, а проявления ЦС — в 36% [27]. Наличие ЦС может быть одним из факторов, определяющих несоответствие имеющихся у пациента рентгенологических изменений суставов и выраженности клинических проявлений [28].

Боль в нижней части спины относится к наиболее распространенным вариантам патологии опорно-двигательного аппарата. Механизмы ее развития разнообразны, формирование болевого синдрома может быть связано с поражением разных анатомических образований, включая межпозвоночные диски, мышцы, фасции, связки, сухожилия, фасеточные суставы и позвонки. У части больных выявляется конкретная причина боли, например компрессия корешка при грыже диска или хроническое воспаление при спондилоартрите [29]. Но чаще тканевое повреждение точно идентифицировать не удастся, и боль в спине классифицируется как неспецифическая. Считается, что она может быть связана с ОА фасеточных суставов или с патологией мягких тканей, которая нередко представлена подавлением мышечной активности или мышечным спазмом. Важную роль в формировании хронической неспецифической боли в спине играют изменения центральных механизмов, которые обуславливают снижение болевого порога, расширение рецептивной зоны задних рогов спинного мозга и возбуждение ассоциированных болевых регионов в ЦНС [30].

Существующие в настоящее время *методы оценки статуса пациента с РЗ* разработаны с учетом нозологической принадлежности и предназначены для определения выраженности характерных для каждого РЗ клинических проявлений. Однако они не позволяют идентифицировать похожие симптомы, развитие которых может быть связано с другими патогенетическими механизмами. Между тем в значительной части случаев такие нарушения могут доминировать в клинической картине заболевания, обуславливая необходимость соответствующей коррекции тактики ведения пациента.

Результаты исследований показывают, что в условиях повседневной клинической практики при оценке статуса пациента, помимо характерных для каждого заболевания нарушений, необходимо принимать во внимание возможность наличия симптомов, обусловленных общими для разных заболеваний суставов механизмами ЦС. Следует учитывать, что интенсивность боли и выраженность функциональных нарушений могут быть связаны не только с биологическими (воспалительные изменения, ограничение подвижности суставов и снижение мышечной силы), но и с психологическими (жизнестойкость, самоэффективность, катастрофизация и кинезиофобия) аспектами [31–33]. Более того, социальные факторы (удовлетворенность своей социальной ролью и способность выполнять эту социальную роль) являются предикторами интенсивности боли [34]. Социально-демографические характеристики (раса, принадлежность к определенному этносу и культуре) также могут существенно влиять на функциональный статус, определяя стратегию адаптации к болезни, взгляды на перспективы ее развития и уровень самоэффективности [35]. Поэтому в ходе обследования врачу важно составить целостное представление о пациенте с патологией опорно-двигательного аппарата. При оценке статуса больного, безусловно, следует учитывать интенсивность, особенности возникновения, локализацию и продолжительность симптоматики. Но необходимо также постараться определить механизм развития боли и выявить другие факторы, которые могут быть связаны с заболеванием.

В клинической практике широко используются стандартизированные показатели, которые оценивает сам больной. Они существенно дополняют результаты объективного исследования и при динамическом наблюдении дают важную

информацию для определения эффективности терапии. Однако применение стандартизированных инструментов не может заменить активного общения с больным, позволяющего детально изучить особенности данного клинического случая.

С помощью визуальной аналоговой шкалы можно получить количественную оценку интенсивности боли у пациента. Но чтобы корректно определить значимость этого симптома, нужны дополнительные параметры, которые могут указывать на природу болевых ощущений. Определение характера боли в сочетании с результатами объективного обследования позволяет предположить основной механизм формирования боли.

Выявление симптомов активного воспаления указывает на ноцицептивную боль. Наличие признаков невропатической боли (жгучая, давящая, приступообразная, парестезии, дизестезии) может быть связано с неврологическими нарушениями, которые выявляет невролог. Отсутствие активного воспаления и неврологической патологии позволяет думать о ЦС. Сейчас в исследованиях активно используются стандартизированные инструменты, помогающие обнаружить признаки невропатической боли (например, опросники PainDETECT и DN4) и ЦС (опросник Central Sensitization Inventory, CSI), но в рутинной практике они пока не применяются [36].

Следует также обращать внимание на особенности повседневной жизни больных, которые могут быть напрямую связаны с интенсивностью боли. Большое значение имеет нарушение сна, которое нередко ассоциируется со скелетно-мышечной болью, ее большей интенсивностью и наличием утомляемости [37]. Нарушение сна обычно сопровождается психологическими проблемами и у пациентов с хронической болью часто сочетается с признаками тревоги и депрессии [38]. Необходимо также учитывать наличие коморбидной патологии, которая сама по себе может искажать результаты оценки статуса больного и существенно затруднять проведение противоревматической терапии [39]. Существенную роль может играть и повседневная активность пациента: сидячий образ жизни, несбалансированное питание, курение и особенности профессиональной нагрузки вносят свой вклад в развитие и прогрессирование болезни.

Выявление основных механизмов развития боли и факторов, способствующих ее усилению, позволяет корректно определять *тактику ведения пациентов* в каждом конкретном случае. Существующие рекомендации по лечению РЗ ориентированы в первую очередь на замедление их прогрессирования, и такой подход в большинстве случаев позволяет добиваться значительного клинического улучшения. Однако для многих пациентов контроль боли является серьезной самостоятельной задачей. Так, назначенная пациенту базисная терапия обычно не сразу дает желаемое клиническое улучшение. Кроме того, она бывает недостаточно эффективной, после подавления активности болезни может возникать обострение, и даже у пациентов, которые находятся в состоянии ремиссии, зачастую сохраняются остаточные артралгии [40]. В таких случаях врач сталкивается с необходимостью дифференцированной оценки характера болевого синдрома, поскольку подходы к лечению боли, имеющей разную природу, существенно различаются.

Для подавления боли, связанной с активным воспалением, широко применяются глюкокортикоиды (ГК). При иммуновоспалительных РЗ их назначают внутрь или в виде ло-

кальных инъекций, при ОА — в виде локальной терапии. Эти препараты эффективно уменьшают воспаление, но могут вызывать НР, и зачастую их эффект оказывается недостаточно стойким. Поэтому единого подхода к применению ГК пока нет [41].

Гораздо более универсальным средством являются НПВП, которые воздействуют на воспалительный процесс за счет подавления активности циклооксигеназы. Развитие воспаления, опосредованное этим ферментом, может быть источником боли при любом РЗ. Поэтому НПВП в клинической практике применяются очень широко. Они не оказывают такого мощного воздействия на метаболические процессы, как ГК, и могут использоваться по потребности в зависимости от самочувствия пациента. Применение НПВП в определенной мере ограничивается риском возникновения НР, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Одним из наиболее популярных НПВП для лечения хронических заболеваний суставов является ацеклофенак (Аэртал). После приема внутрь он быстро и полностью абсорбируется, его пиковая концентрация достигается через 1,5–3 ч. Содержание препарата в синовиальной жидкости составляет около 57% от его концентрации в плазме. При лечении ОА, РА, АС, боли в нижней части спины ацеклофенак в дозе 100 мг дважды в день не уступал по эффективности другим НПВП (диклофенак, кетопрофен, теноксикам, индометацин) или превосходил их [42]. На фоне лечения ацеклофенаком отмечались существенное уменьшение боли, припухлости и болезненности суставов при пальпации, а также значительное улучшение функционального статуса.

По данным метаанализа 28 наблюдательных исследований, частота НР со стороны ЖКТ у больных, получавших ацеклофенак, и у лиц, которые не принимали НПВП, существенно не различалась. По данному параметру ацеклофенак показал более благоприятные результаты, чем 13 других НПВП [43]. При использовании ацеклофенака в клинических исследованиях и в рутинной практике НР со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и кожи расценивались как нехарактерные ($<1/100$ — $\geq 1/1000$), редкие ($<1/1000$ — $\geq 1/10\,000$) или очень редкие ($<1/10\,000$) [44].

Одним из механизмов развития боли в спине является мышечный спазм. Он может сохраняться на фоне анальгетической терапии, снижая ее эффективность и способствуя хронизации болевого синдрома. Поэтому существенным компонентом медикаментозного лечения таких пациентов считается применение миорелаксантов. В течение многих лет при мышечном спазме, связанном с патологией позвоночника, широко применяется толперизон (Мидокалм) — миорелаксант центрального действия, который позволяет устранять мышечный гипертонус, обеспечивая значительное увеличение анальгетического эффекта НПВП.

Толперизон подавляет моно- и полисинаптическую передачу спинальных рефлексов посредством пресинаптических и постсинаптических механизмов за счет относительно избирательной обратимой блокады вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов [45]. В клинических испытаниях монотерапия толперизоном обеспечивала выраженное уменьшение боли в спине, сопровождавшейся мышечным спазмом [46]. Большой опыт использования толперизона в комплексной терапии болевых синдромов, ассоциированных с мышечным спазмом, продемонстрировал высокую эффектив-

ность и хорошую переносимость препарата [47]. При этом, в отличие от других препаратов данного класса, толперизон не вызывает сонливости и когнитивных нарушений [48].

При боли, не связанной с тканевым повреждением, могут использоваться ингибиторы обратного захвата серотонина, включая дулоксетин, который показал благоприятные результаты при невропатической боли и ФМ, и флуоксетин, который может быть эффективен при наличии признаков ФМ [49]. Противосудорожные препараты, такие как прегабалин и габапентин, являются эффективным средством лечения невропатической боли. Они также могут назначаться при боли, ассоциированной с ЦС [50].

Трициклические антидепрессанты оказывают анальгетическое действие, которое не зависит от их антидепрессивного эффекта. Считается, что анальгетический эффект этих препаратов может быть связан с пресинаптической ингибцией обратного захвата моноаминов — серотонина и норадреналина. Отмечались благоприятные результаты при назначении амитриптилина пациентам с болью в нижней части спины [51]. Наличие тревожности является показанием для применения анксиолитиков. Они помогают купировать тревожные расстройства, которые часто встречаются у пациентов с хронической болью [52].

Анальгетическая активность α_2 -адренергических агонистов (клонитидин, тизанидин) может быть опосредована как

супраспинальными, так и спинальными механизмами. Эти препараты ингибируют высвобождение субстанции Р и уменьшают возбудимость задних рогов спинного мозга, что обеспечивает седативный, анальгетический и симпатомиметический эффект [53]. При недостаточной действенности терапии может обсуждаться вопрос о назначении опиоидов. Однако такое лечение нередко сопровождается НР, включая угнетение дыхания, тошноту, рвоту, запор [54].

Изучение особенностей болевого синдрома при РЗ показывает, что стандартизированные методы оценки статуса больных, разработанные с учетом нозологической принадлежности заболевания и ориентированные на выявление клинической симптоматики, обусловленной тканевым повреждением, во многих случаях не позволяют корректно оценить имеющиеся нарушения у пациентов с невоспалительной болью. В то же время ошибки, допущенные при оценке статуса, могут стать причиной некорректного выбора тактики ведения больного. Это указывает на необходимость внедрения в рутинную практику инструментов, позволяющих выявлять признаки невропатической и ноципластической боли. Их использование дает возможность в рамках стандартных рекомендаций по лечению различных РЗ реализовать персонализированный подход к назначению терапии, т. е. перейти от лечения болезни к лечению больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sebbag E, Felten R, Sagez F, et al. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):844-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142.
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):120-4. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибитора интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):505-18. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(5):505-18. (In Russ.)].
- Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010 Jul-Aug;38(4):1213-24. doi: 10.1177/147323001003800402.
- Dunn M, Rushton AB, Mistry J, et al. Which biopsychosocial factors are associated with the development of chronic musculoskeletal pain? Protocol for an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2021 Oct 11;11(10):e053941. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053941.
- IASP Terminology – IASP. URL: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
- Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociceptive pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021 Nov 1;162(11):2629-34. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324.
- Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
- Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121-8. [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
- Altawil R, Saevardottir S, Wedren S, et al. Remaining Pain in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Aug;68(8):1061-8. doi: 10.1002/acr.22790.
- Wolfe F, Walitt B, Rasker JJ, Häuser W. Primary and Secondary Fibromyalgia Are The Same: The Universality of Polysymptomatic Distress. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):204-212. doi: 10.3899/jrheum.180083.
- Perrot S, Dieude P, Perocheau D, Allanoire Y. Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1776-85. doi: 10.1111/pme.12213.
- Fanton S, Altawil R, Ellerbrock I, et al. Multiple spatial scale mapping of time-resolved brain network reconfiguration during evoked pain in patients with rheumatoid arthritis. *Front Neurosci*. 2022 Aug 9;16:942136. doi: 10.3389/fnins.2022.942136.
- Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B, et al. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002 Jul 19;3:18. doi: 10.1186/1471-2474-3-18.
- McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):94-101. Epub 2017 Sep 29.
- Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ, и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом — исследование GO-COX. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):307-11. [Erdes Sh, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):307-11.

- ry results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):307-11. (In Russ.).
18. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014 Sep;34(9):1275-80. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8.
19. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1494-503. doi: 10.1002/art.37920.
20. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ. Поражение позвоночника при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):546-60.
- [Gubar EE, Korotaeva TV. Axial involvement in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(6):546-60. (In Russ.).]
21. Riefbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014.
22. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):304-10. doi: 10.1097/BOR.0000000000000388.
23. Højgaard P, Ellegaard K, Nielsen SM, et al. Pain Mechanisms and Ultrasonic Inflammatory Activity as Prognostic Factors in Patients With Psoriatic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):798-810. doi: 10.1002/acr.23693.
24. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthralgia and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079.
25. Migliore A, Alekseeva L, Avasthi SR, et al. Early Osteoarthritis Questionnaire (EOAQ): a tool to assess knee osteoarthritis at initial stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023 Feb 25;15:1759720X221131604. doi: 10.1177/1759720X221131604.
26. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*. 2020 Sep;161 Suppl 1(1):S138-S146. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001923.
27. 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.
28. Arant KR, Katz JN, Neogi T. Quantitative sensory testing: identifying pain characteristics in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jan;30(1):17-31. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.011.
29. 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
30. Олюнин ЮА, Лиля АМ. Хроническая боль в спине глазами ревматолога. Современная ревматология. 2022;16(5):94-100.
- [Olyunin YuA, Lila AM. Chronic back pain from rheumatologist point of view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):94-100. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-94-10
31. La Touche R, Grande-Alonso M, Arnes-Prieto P, Paris-Aleman A. How Does Self-Efficacy Influence Pain Perception, Postural Stability and Range of Motion in Individuals with Chronic Low Back Pain? *Pain Physician*. 2019 Jan;22(1):E1-E13.
32. Luque-Suarez A, Martinez-Calderon J, Falla D. Role of kinesophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2019 May;53(9):554-9. doi: 10.1136/bjsports-2017-098673.
33. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. Современная ревматология. 2020;14(2):27-34.
- [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34.
34. Sole E, Racine M, Tome-Pires C, et al. Social Factors, Disability, and Depressive Symptoms in Adults With Chronic Pain. *Clin J Pain*. 2020 May;36(5):371-8. doi: 10.1097/AJP.0000000000000815.
35. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B, et al. Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2018 Nov;21(6):541-58.
36. Полищук ЕЮ, Филатова ЕС, Каратеев АЕ и др. Сравнение клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов невропатической боли. Современная ревматология. 2021;15(6):13-8.
- [Polishchuk EYu, Filatova ES, Karateev AE, et al. Comparison of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients with moderate or high disease activity depending on the presence or absence of symptoms of neuropathic pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):13-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-13-18
37. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):205-16. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z.
38. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Nov/Dec;26(6):352-63. doi: 10.1097/HRP.0000000000000198.
39. Лиля АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4-9.
- [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
40. D'Angelo S, Salvarani C, Marando F, et al. Residual Disease in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Post-Hoc Analysis of the QUASAR Study. *J Clin Med*. 2022 Jun 20;11(12):3553. doi: 10.3390/jcm11123553.
41. George MD, Baker JF, Wallace B, et al. Variability in Glucocorticoid Prescribing for Rheumatoid Arthritis and the Influence of Provider Preference on Long-Term Use of Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov;73(11):1597-605. doi: 10.1002/acr.24382.
42. Iolascon G, Gimenez S, Mogyorosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101.
43. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
44. Almirall Ltd. PRESERVEX® (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets: UK summary of prescribing characteristics; 2018. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6578/smcp/>
45. Vaughan SA, Torres K, Kaye R. RESUME-1: a Phase III study of tolperisone in the treatment of painful, acute muscle spasms of the back. *Pain Manag*. 2022 Jan;12(1):25-33. doi: 10.2217/pmt-2021-0041.
46. Nalamachu S, Pergolizzi J, Kaye R. Tolperisone for the Treatment of Acute Muscle Spasm of the Back: Results from the Dose-Ranging Phase 2 STAR Study (NCT03802565). *J Pain Res*. 2020 Nov 23;13:3059-69. doi: 10.2147/JPR.S278857.
47. Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Толубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической

- боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):137-42. [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142
48. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165.
49. Kroenke K, Alford DP, Argoff C, et al. Challenges with Implementing the Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline: A Consensus Panel Report. *Pain Med*. 2019 Apr 1;20(4):724-35. doi: 10.1093/pm/pny307.
50. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAAPA*. 2017 Mar;30(3):13-7. doi: 10.1097/01.JAA.0000512228.23432.f7.
51. Urquhart DM, Wluka AE, van Tulder M, et al. Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1474-81. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4222.
52. Yamauchi N, Sato K, Sato K, et al. Chronic pain-induced neuronal plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis causes maladaptive anxiety. *Sci Adv*. 2022 Apr 29;8(17):eabj5586. doi: 10.1126/sciadv.abj5586.
53. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015 Spring;62(1):31-9. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31.
54. Baldini A, Von Korff M, Lin EH. A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guide. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(3):PCC.11m01326. doi: 10.4088/PCC.11m01326.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.01.2023/12.03.2023/15.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article was prepared within the framework of the government task, topic № 1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Харламова Е.Н.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Тарасова Г.М.¹

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

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

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

Представлен обзор современных данных о факторах риска артериовенозных тромбозов при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитах (ААВ). Тромботические осложнения относятся к числу самых частых прогностически неблагоприятных факторов при ААВ. В целом пациенты с ААВ подвергаются большему риску смертности от сердечно-сосудистых событий в сравнении с общей популяцией и с больными, имеющими другие формы системного васкулита. Понимание механизмов тромбообразования, а также патогенных факторов, вызывающих повышенный риск артериальных и венозных тромбозов при ААВ, может способствовать улучшению качества ведения этих пациентов. Поэтому вопрос о необходимости первичной и вторичной профилактики тромбозов при ААВ имеет большое практическое значение. Представленные в обзоре материалы указывают на необходимость оценки вероятности тромбоза у больных ААВ с учетом факторов риска, а также влияния самого заболевания и проводимой терапии. Оценка риска тромбозов (как венозных, так и артериальных) необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения тромботических осложнений при ААВ.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты; тромбоз; тромбоз глубоких вен; тромбоз легочной артерии; артериальный тромбоз.

Контакты: Евгения Николаевна Харламова; evgenya.harlamova@yandex.ru

Для ссылки: Харламова ЕН, Решетняк ТМ, Тарасова ГМ. Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2023;17(2):93–99. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99

Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis *Kharlamova E.N.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Tarasova G.M.¹*

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

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

The article presents a review of current data on arteriovenous thrombosis risk factors in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV). Thrombotic complications are among the most frequent prognostically unfavorable factors in AAV. In general, patients with AAV are at greater risk of mortality from cardiovascular events compared with the general population and patients with other forms of systemic vasculitis. Understanding the mechanisms of thrombosis, as well as pathogenic factors that cause an increased risk of arterial and venous thrombosis in AAV, can improve the quality of management of these patients. Therefore, the question of the need for primary and secondary prevention of thrombosis in AAV is of great practical importance. The presented data show the need to estimate the probability of thrombosis in patients with AAV, taking into account risk factors, as well as the influence of the disease itself and ongoing therapy. Assessment of the risk of thrombosis (both venous and arterial) is necessary for the timely administration of adequate preventive treatment of thrombotic complications in AAV.

Keywords: ANCA-associated vasculitis; thrombosis; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; arterial thrombosis.

Contact: Evgenia Nikolaevna Kharlamova; evgenya.harlamova@yandex.ru

For reference: Kharlamova EN, Reshetnyak TM, Tarasova GM. Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):93–99. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99

В число ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов (ААВ) входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Это группа системных заболеваний, патогенетически связанных с некротизирующим васкулитом мелких сосудов, проявляющихся множеством клинических признаков поражения периферических нервов, легких, почек и других внутренних органов [1–3]. У пациентов с ГПА и ЭГПА определяются также гистологические признаки внесосудистого гранулематозного воспаления. До внедрения циклофосфана (ЦФ) в терапию ААВ (начало 70-х гг. XX в.) эти заболевания сопровождалась высокой летальностью (почти 90%) [4]. Проведение агрессивной терапии большими дозами глюкокортикоидов (ГК) в сочетании с ЦФ, а в последние годы внедрение инновационной стратегии лечения с применением анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаб) значительно улучшили прогноз с долгосрочной выживаемостью почти до 90% случаев [5, 6]. В связи с увеличением выживаемости акцент в изучении васкулитов сместился со смертности

судистого гранулематозного воспаления. До внедрения циклофосфана (ЦФ) в терапию ААВ (начало 70-х гг. XX в.) эти заболевания сопровождалась высокой летальностью (почти 90%) [4]. Проведение агрессивной терапии большими дозами глюкокортикоидов (ГК) в сочетании с ЦФ, а в последние годы внедрение инновационной стратегии лечения с применением анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаб) значительно улучшили прогноз с долгосрочной выживаемостью почти до 90% случаев [5, 6]. В связи с увеличением выживаемости акцент в изучении васкулитов сместился со смертности

на сопутствующие заболевания и необратимое повреждение органов. Все большее внимание уделяется повышенному риску венозных и артериальных тромбозов при ААВ [7].

У больных ААВ тромботические осложнения относятся к числу самых частых прогностически неблагоприятных факторов. Пациенты с ААВ подвергаются большему риску смертности от сердечно-сосудистых событий в сравнении с общей популяцией и с больными, имеющими другие формы системного васкулита [8]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) вызваны образованием тромбов в венозной системе, которое происходит в результате нарушения кровотока, повреждения эндотелия сосудов и гиперкоагуляции (триада Вирхова) [9]. У больных ААВ, как и в общей популяции, наиболее частой формой ВТЭО является тромбоз глубоких вен (ТГВ), за которым следует потенциально фатальная тромбоэмболия легочной артерии. Понимание механизмов тромбообразования, а также факторов риска артериальных и венозных тромбозов при ААВ может улучшить курацию пациентов. Кроме того, поражение сосудов может быть следствием как самого заболевания, так и коморбидной патологии и осложнений лечения. Поэтому вопрос о необходимости первичной и вторичной профилактики тромбозов при ААВ является не только научным, но и практическим.

В ноябре 2022 г. нами проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE/PubMed и Scopus по ключевым словам: «тромбоз», «тромбоэмболия» и «АНЦА-васкулит» для выявления соответствующих оригинальных и обзорных статей, в которых обсуждаются эпидемиологические и патофизиологические аспекты тромбоза при ААВ. Поиск литературы осуществлялся без языковых ограничений. Анализировались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), опубликованные в течение последних 5 лет (2017–2022 гг.), в которые были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ААВ. Публикации с размером выборки менее 15 были исключены.

Частота и факторы риска тромбозов при ААВ

Анализ данных литературы показал, что частота ВТЭО при ААВ варьируется от 6,9 до 15% (табл. 1) и значительно превышает общепопуляционную [10–15]. Риск развития артериальных тромбозов (АТ), ведущих к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), у пациентов с ААВ также повышен, что предполагает высокую вероятность возникновения таких серьезных осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [15, 16]. А. Berti и соавт. [17] продемонстрировали, что ААВ были связаны как минимум с 3-кратным увеличением риска ВТЭО и 8-кратным повышением риска нарушений мозгового кровообращения. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании [18]. В общей популяции расчетный среднегодовой уровень заболеваемости ВТЭО у лиц европейского происхождения колеблется от 0,104 до 0,183 на 100 человеко-лет [19], что в 3–4 раза ниже по сравнению с частотой ВТЭО, наблюдаемой у больных ААВ [6].

Р. Hansrivijit и соавт. [10] включили в метаанализ 21 исследование, посвященное ААВ, опубликованное в 2006–2019 гг. (n=4422). При использовании модели случайных эффектов объединенная оценочная частота ВТЭО у пациентов с ААВ составила 12,4% (95% доверительный интервал, ДИ 8,8–17,2%), или 2,38 события на 100 человеко-лет (95% ДИ

1,69–3,31) при среднем периоде наблюдения 5,2 года. По данным 10 исследований (278 случаев ВТЭО), объединенная оценочная частота ТГВ у пациентов с ААВ достигала 63,4% от общего числа случаев ВТЭО (95% ДИ 57,3–69,1%). Рецидивы тромбозов были отмечены в 11 работах и наблюдались в 336 случаях, объединенная оценочная распространенность рецидива ВТЭО у пациентов с ААВ равнялась 10,0% от общего числа случаев ВТЭО (95% ДИ 5,2–18,6%). Высокая исходная активность заболевания по бирмингемскому индексу активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) и поражение почек ассоциировались с повышенным риском ВТЭО.

Интересно, что с повышением риска ВТЭО было связано наличие антител к миелопероксидазе (МПО) – аМПО – и к протеиназе 3 (ПР3) – аПР3, – а не клинический подтип ААВ (МПА, ГПА или ЭГПА). Авторы не выявили связи между ВТЭО и продолжительностью наблюдения больных ААВ. Отсутствие зависимости частоты ВТЭО от подтипа ААВ отметили также S. Moiseev и соавт. [12]. В этой работе частота ВТЭО при ГПА, МПА и ЭГПА составляла соответственно 9,8; 9,6 и 9,8%. Эти данные подтверждают современное понимание того, что ААВ следует классифицировать по серологическим данным, а не по проявлениям заболевания. Другие авторы отметили влияние на развитие ВТЭО типов АНЦА (табл. 2) [10, 11, 13, 14]. В одних работах позитивность по аМПО была связана с высоким риском ВТЭО [10, 11], а в других – наличие аПР3 хорошо коррелировало с частотой ВТЭО [13, 14]. Эти разногласия были отражены в работе J.J. Yang и соавт. [20], в которой показано, что ключевую роль могут играть разные механизмы индукции воспаления, связанные с аПР3 и аМПО. ПР3 – фермент, содержащийся в гранулах нейтрофилов, усиливающий их антимикробное действие и индуцирующий апоптоз эндотелиальных клеток. МПО – фермент лизосом нейтрофилов, относится к гем-содержащим белкам, образует гипохлориданион, который, являясь сильным окислителем, оказывает бактерицидное действие и стимулирует продукцию внутриклеточных оксидантов. Одна из гипотез состоит в том, что апоптоз эндотелиальных клеток является локальным и в основном происходит в мелких сосудах, в то время как внутриклеточные оксиданты высвобождаются в кровотоки и действуют более системно [21]. Увеличение образования активных форм кислорода в просвете сосудов усиливает локальные протромботические эффекты, включая активацию системы свертывания крови, агрегацию тромбоцитов, дегрануляцию тучных клеток и продукцию тканевого фактора в стенке сосуда [21]. Более того, было высказано предположение, что активация комплемента, обусловленная аПР3 и аМПО, может различаться, что приводит к их разной патогенности [22]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие АНЦА, вероятно, патогенетически связано с развитием тромбоза у больных с ААВ. Вопрос о связи АНЦА и тромбозов остается открытым, и результаты более ранних работ позволяют сомневаться в ее наличии, поскольку в них не обнаружено статистически значимой разницы между АНЦА-позитивными и АНЦА-негативными пациентами по частоте ВТЭО [23].

Активность ААВ связана с повреждением эндотелия сосудов и протромботическим фенотипом [25, 26]. У больных ААВ с высокими значениями BVAS тромбоэмболические осложнения развивались чаще [10, 11, 24]. Воспаление и свертывание крови связаны между собой филогенетически. Снижение воспалительной активности при лечении ААВ

Таблица 1. Частота ВТЭО при ААВ, по данным литературы
Table 1. The frequency of venous thromboembolic complications in AAV, according to the literature data

Источник	Тип исследования	Размер выборки, n	Продолжительность исследования, годы	Средний возраст, годы	Мужской пол, %	Средняя суточная протенинурия, г/л	ААВ, %	АНЦА (+), %	BVAS	Вовлечение почек, %	ВТЭО, %	Летальность, %
R. Hansvliet и соавт., 2021, США [10]	МА	4422	5,2±2,8	54	52		44 – ГПА, 20 – МПА, 22 – ЭГПА	42 – аПР3 (+), 53 – аМРО (+), 0 – АНЦА (-)	19,2±2,2	71	12	Нд
M. Liari и соавт., 2021, Швеция [11]	РСИ	325	5,80 [2,07; 10,27]	68 (с ВТЭО), 65 (без ВТЭО)	54 (в общей группе) (с ВТЭО)		52 – ГПА, 41 – МПА, 7 – ЭГПА	52 – аПР3 (+), 45 – аМРО (+), 3 – АНЦА (-)	15 (в общей группе), 17 (с ВТЭО)	Нд	15	Нд
S. Moiseev и соавт., 2021, Россия [12]	РСИ	2869	5	64	49,2		46 – ГПА, 41 – МПА, 13 – ЭГПА	41 – аПР3 (+), 36 – аМРО (+), 14 – АНЦА (-)		69	10	10
V. Isaacs и соавт., 2020, США [13]	РСИ	162	4,7–6,0	54	40	2,95 (с ВТЭО), 3,69 (без ВТЭО)	65 – ГПА, 35 – МПА, 0 – ЭГПА	53 – аПР3 (+), 44 – аМРО (+), 3 – АНЦА (-)	19	Нд	14	Нд
A. Kronbichler и соавт., 2019, Австрия [14]	РСИ	197			50		75 – ГПА, 24 – МПА, 0 – ЭГПА	Нд		Нд	8	Нд
Kang A и соавт., 2019, Великобритания [15]	РСИ	204	5,8	55	46		54 – ГПА, 19 – МПА, 7 – ЭГПА	Нд	Нд	71	7	Нд

Примечание. МА – метаанализ; РСИ – ретроспективное исследование; (+) – позитивность; (-) – негативность; Нд – нет данных.

предотвращает тромботические осложнения. С наличием высокой активности ААВ соотносится преобладание тромбозов в первые годы заболевания. Результаты большинства исследований показали, что в ранние сроки заболевания у пациентов с ААВ регистрировалась высокая частота тромбозов, преимущественно в течение первого года и особенно в течение первых 3 мес после установления диагноза, т. е. на фоне высокой активности заболевания [11, 12, 14, 15]. P. Novikov и соавт. [27] на основании результатов обследования 357 пациентов с ААВ установили, что в большинстве случаев ВТЭО развивалась в течение первого года после диагностики заболевания.

Оценка риска тромбозов у терапевтических больных обычно проводится по шкале Padua [28]. В ретроспективном исследовании было показано, что пациенты с ААВ и высоким результатом оценки по шкале Padua чаще имели тромбоэмболические осложнения [24]. Это позволяет говорить о необходимости динамического контроля риска тромбозов по шкале Padua у пациентов с ААВ и проведении профилактических мероприятий у лиц с высоким риском.

Еще одним значимым стандартным фактором риска артериовенозных тромботических осложнений является возраст [11]. Влияние преклонного возраста на развитие тромбоза как в общей популяции, так и при ААВ было доказано и ранее [23].

Тромботические эпизоды являются либо причиной нефропатии, либо осложнением заболевания почек. Венозные и артериальные тромбозы часто бывают осложнением нефротического синдрома (НС) [29]. В большинстве случаев при НС наблюдается бессимптомное течение тромбозов, и зачастую они становятся случайной находкой, однако в последние годы более широкое использование визуализирующих методов исследования и совершенствование технологий позволили улучшить диагностику тромбозов. Это имеет большое клиническое значение, поскольку рецидивирующие тромбоэмболические осложнения при НС, главным образом ТЭЛА, могут стать непосредственной причиной смерти больных, частота которой через 30 дней после эпизода ВТЭО достигает 12% [30].

К наиболее прогностически значимым клиническим проявлениям ААВ

Таблица 2. Значимые клинические и лабораторные факторы риска тромбоза у больных ААВ
Table 2. Significant clinical and laboratory thrombosis risk factors in AAV patients

Источник	Возраст	Активность заболевания	Патология почек	Гипоальбуминемия	Поражение легких	Поражение кожи	Кардиальная патология	Высокий уровень С3	Ожирение	aMPO (+)	aPR3 (+)
P. Hansrivijit и соавт., 2021 [10]	-	+	+	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	+	-
M. Liapi и соавт., 2021 [11]	+	+	-	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	+	-
A. Kronbichler и соавт., 2019 [14]	-	-	-	-	+	-	+	Нд	-	-	+
B. Isaacs и соавт., 2020 [13]	-	-	-	+	-	Нд	Нд	Нд	+	-	+
S. Moiseev и соавт., 2021 [12]	-	-	+	Нд	+	+	Нд	Нд	Нд	-	-
Z. Zhang и соавт., 2022 [24]	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-

Примечание. (+) — связь статистически значима ($p < 0,05$), (-) — связь статистически не значима ($p > 0,05$); Нд — нет данных..

относится поражение почек — АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН). По данным разных авторов, его частота при различных формах ААВ варьируется от 20 до 90% [31–35], причем частым вариантом АНЦА-ГН является быстропрогрессирующий гломерулонефрит. При этом терминальная почечная недостаточность развивается у каждого 5-го пациента [33, 36]. В некоторых исследованиях сообщалось о большем риске тромботических событий у больных ААВ с поражением почек [10, 12]. Этот риск может быть частично обусловлен потерей антитромботических факторов с мочой у пациентов с поражением почек, хотя это чаще встречается при НС, чем при гломерулонефрите, обычно выявляемом при ААВ [37]. Хорошо известно, что протеинурия высокой степени может способствовать гиперкоагуляции из-за потери циркулирующих низкомолекулярных антикоагулянтов (например, антитромбина III, протеина С, протеина S) [38]. В ретроспективном исследовании когорты пациентов с НС риск ВТЭО был самым высоким у пациентов с болезнью минимальных изменений, за которой следовала мембранозная нефропатия [39]. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований [40, 41]. Наличие такой зависимости стало основанием для разработки калькулятора риска тромбоза, позволяющего принимать решение о назначении профилактической антикоагулянтной терапии пациентам с мембранозной нефропатией. Он был предложен Нефрологическим центром Университета Северной Каролины (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, KDIGO — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек). Калькулятор включает отношение протеинурии к сывороточному альбумину, расчетную скорость клубочковой фильтрации и другие классические факторы риска АТ. Недавний систематический обзор [42], в который вошло 28 исследований ($n=2381$), показал, что профилактическую антикоагулянтную терапию у пациентов с НС следует рассматривать при всех видах поражения почек, а не только при мембранозной нефропатии. Ассоциация поражения почек с ВТЭО, по-видимому, может отражать относительную гиперкоагуляцию.

Альбумин оказывает антитромботическое действие, и снижение его концентрации способствует увеличению риска

ВТЭО [13, 40, 43]. Гипоальбуминемия была связана с 4-кратным повышением риска ВТЭО [44]. Кроме того, на фоне гипоальбуминемии в качестве компенсаторного механизма наблюдается повышенная продукция печенью факторов свертывания крови V, VIII и фибриногена [45].

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) служит проявлением активного ААВ, и больные ААВ с ДАК склонны к ВТЭО, вероятно, на фоне активности заболевания [14].

Среди факторов тромбоза особое внимание привлекают терапевтические процедуры. Применение плазмафереза в лечении ДАК может повышать риск тромбоза [46, 47]. Кроме того, длительная иммобилизация, использование венозного катетера для проведения плазмафереза тоже увеличивают риск тромбоза у больных с ААВ и сопутствующим ДАК. Сложной задачей является ведение пациентов, имеющих как тромботические, так и геморрагические осложнения. Тромботические состояния требуют антикоагулянтной терапии, которая теоретически может увеличить риск кровотечения и тем самым усилить ДАК. Поэтому при назначении такого лечения следует учитывать потенциальный риск геморрагических осложнений. Вопрос о сроках начала профилактической антикоагулянтной терапии у больных ААВ с ДАК остается открытым.

Поражение кожи часто встречается при ААВ. В когорте EUVAS (European Vasculitis Society — Европейское общество изучения васкулитов) [48] оно также было связано с более высоким риском ВТЭО, что согласуется и с данными S. Moiseev и соавт. [12]. Можно предположить, что кожные изменения способны провоцировать локальные нарушения, приводящие к гиперкоагуляции.

Ожирение — еще один фактор риска ВТЭО [13]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с развитием метаболического синдрома и при ААВ вызывает провоспаление с формированием прокоагулянтного состояния, повышающего вероятность ВТЭО [49]. Назначение ГК и некоторых других препаратов, а также гормональные нарушения, обусловленные возрастом, сами по себе являются факторами риска тромбоза и повышения ИМТ.

Активация комплемента и свертывание крови связаны между собой филогенетически. С3 является основным компонентом системы комплемента и активируется классическим и альтернативным путями. В настоящее время имеется значительное количество доказательств того, что С3 тесно взаимодействует с системой свертывания крови [50, 51]. Такое взаимодействие способствует коагуляции и снижению фибринолиза и может в конечном счете привести к предтромботическому состоянию [52]. Высокий уровень С3-компонента комплемента, высокие значения BVAS и Padua — независимые факторы риска тромбоза у пациентов с ААВ [26].

При ААВ не исключается и ятрогенный механизм тромбозов, в первую очередь тромбогенный эффект ГК у пациентов с ААВ. ГК вызывают повышение синтеза/секреции ингибитора активатора плазминогена 1, уровня комплекса тромбин-анти-тромбин, плазменных факторов VII, VIII и фибриногена [53], значимо увеличивают риск ВТЭО [54]. В то же время ГК подавляют воспалительный процесс и, напротив, препятствуют развитию ВТЭО. В популяционном исследовании случай-контроль с использованием общенациональных баз данных S.A. Johannesdottir и соавт. [55] обнаружили 2–3-кратное увеличение риска ВТЭО независимо от длительности приема ГК. Авторы выделили группы больных с продолжительностью гормональной терапии не более 90 дней, 91–365 дней и более 365 дней. Системная терапия ГК повышала риск ВТЭО во всех трех группах. В голландском исследовании случай-контроль риск ТЭЛА был самым высоким в первые 30 дней применения ГК и постепенно снижался с увеличением продолжительности лечения [56]. 10-кратное увеличение риска тромбоза наблюдалось при назначении самой высокой дозы ГК (30 мг). В международном РКИ PEXIVAS, в котором оценивались плазмаферез и дозирование ГК при лечении тяжелого ААВ, режим сниженных доз ГК и стандартный режим давали сопоставимые результаты в отношении смертности или наступления терминальной стадии почечной недостаточности у 704 пациентов с ААВ при сроке наблюдения до 7 лет [57]. По-видимому, снижение дозы ГК может привести к уменьшению частоты ВТЭО у пациентов с ААВ. В качестве альтернативы высоким дозам ГК и в рамках стероидсберегающей стратегии в октябре 2021 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрен пероральный низкомолекулярный се-

лестивный ингибитор рецептора С5а-компонента комплемента авакопан для лечения ААВ [58, 59]. Нейтрофилы, активированные АНЦА после праймирования С5а или фактором некроза опухоли α , экспрессируют тканевой фактор микро-частицами нейтрофилов и внеклеточными нейтрофильными ловушками, что увеличивает выработку тромбина и ведет к тромбозу [60]. Соответственно, ингибирование рецептора С5а не только способствует снижению воспалительной активности заболевания, но и уменьшает тромбогенный потенциал.

Исследований, посвященных частоте АТ у больных ААВ, существенно меньше, чем публикаций, касающихся ВТЭО [15, 61, 62]. Частота АТ составила 11,8%, или 2,67 на 100 человеко-лет (1,56 для острых коронарных событий и 1,10 для ишемического инсульта) [15]. Предикторами АТ были перенесенная ИБС и возраст. Среди пациентов без предшествующей ИБС или инсульта частота АТ оставалась высокой — 2,32 на 100 человеко-лет (1,26 для коронарных событий и 1,06 для ишемического инсульта) [15]. Частота АТ, как и ВТЭО, была самой высокой в первый год после диагностики ААВ и оставалась выше популяционной в течение 10 лет наблюдения [15]. По сравнению с зарегистрированными показателями для населения Великобритании в целом (вероятность острых коронарных событий в 2010 г. составила 0,15 на 100 пациенто-лет для мужчин и 0,07 на 100 пациенто-лет для женщин [16], а частота инсульта в 2008 г. — 0,10 на 100 пациенто-лет [63]) частота коронарных событий у пациентов с ААВ была выше в 15 раз, а ишемического инсульта — в 11 раз [15]. Среди населения в целом частота острых коронарных событий была самой высокой у лиц с предшествующим инфарктом миокарда — 1,85 на 100 пациенто-лет [64]. Таким образом, частота коронарных событий при ААВ в этом исследовании была такой же, как у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда в общей популяции.

Заключение

Представленные результаты указывают на необходимость оценки вероятности тромбоза у больных ААВ с учетом факторов риска, а также влияния самого заболевания и проводимой терапии. Оценка риска тромбозов (как венозных, так и артериальных) необходима для своевременного назначения адекватного профилактического лечения тромботических осложнений при ААВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. *Терапевтический архив.* 2012;84(5):68–74. [Beketova TV, Nasonov EL. Current trends in classification and treatment of systemic vasculitis associated with anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies: results of 2011. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(5):68–74. (In Russ.)].
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):124–37. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- Wolff SM, Fauci AS, Horn RG, Dale DC. Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1974 Oct;81(4):513–25. doi: 10.7326/0003-4819-81-4-513.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
- Misra DP, Naidu GRSNK, Sharma A. Recent advances in the management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Indian J Rheumatol.* 2019;14:218–28. doi: 10.4103/injr.injr_141_19.
- Арсеньев ЕВ, Тополянская СВ. Тромботические и тромбоэмболические осложнения при системных васкулитах. *Клинический.* 2017;11(2):24–32. [Arsen'ev EV, Topolyanskaya SV. Thrombotic and thromboembolic complications in systemic vasculitis. *Klinitsist.* 2017;11(2):24–32. (In Russ.)].
- Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;

- 60(11):3493-500. doi: 10.1002/art.24957.
9. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017 Dec; 23(20 Suppl):S376-S382.
 10. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Gadhiya KP, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2843-53. doi: 10.1007/s10067-021-05589-8.
 11. Liapi M, Jayne D, Merkel PA, et al. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2; 60(10):4616-23. doi: 10.1093/rheumatology/keab057.
 12. Moiseev S, Kronbichler A, Makarov E, et al. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4654-61. doi: 10.1093/rheumatology/keab071.
 13. Isaacs B, Gapud EJ, Antiochos B, et al. Venous Thrombotic Events in ANCA-Associated Vasculitis: Incidence and Risk Factors. *Kidney360*. 2020 Mar 3;1(4):258-62. doi: 10.34067/KID.0000572019.
 14. Kronbichler A, Leierer J, Shin JJ, et al. Association of pulmonary hemorrhage, positive proteinase 3, and urinary red blood cell casts with venous thromboembolism in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1888-93. doi: 10.1002/art.41017.
 15. Kang A, Antonelou M, Wong NL, et al. High incidence of arterial and venous thrombosis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2019 Mar; 46(3):285-93. doi: 10.3899/jrheum.170896. Epub 2018 Nov 1.
 16. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Golder MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012 Jan 25;344:d8059. doi: 10.1136/bmj.d8059.
 17. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, et al. Risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism among patients with incident ANCA-associated vasculitis: a 20-year population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2018 May;93(5):597-606. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.010.
 18. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):588-96. doi: 10.1002/acr.20433.
 19. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
 20. Yang JJ, Preston GA, Pendergraft WF, et al. Internalization of proteinase 3 is concomitant with endothelial cell apoptosis and internalization of myeloperoxidase with generation of intracellular oxidants. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):581-92. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64000-X.
 21. Gutmann C, Siow R, Gwozdz AM, et al. Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 11;21(6):1918. doi: 10.3390/ijms21061918.
 22. Ketritz R. With complements from ANCA mice. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb; 25(2):207-9. doi: 10.1681/ASN.2013101043.
 23. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051.
 24. Zhang Z, Huang W, Ren F, et al. Analysis of Risk Factors and the Establishment of a Predictive Model for Thrombosis in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Int J Gen Med*. 2022 Nov 7;15:8071-9. doi: 10.2147/IJGM.S384624.
 25. Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J Cardiol*. 2015 Dec 26;7(12):829-42. doi: 10.4330/wjc.v7.i12.829.
 26. Antovic A, Svensson E, Löfström B, et al. Venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: an underlying prothrombotic condition? *Rheumatol Adv Pract*. 2020 Oct 16;4(2):rkaa056. doi: 10.1093/rap/rkaa056.
 27. Novikov P, Makarov E, Moiseev S, et al. Venous thromboembolic events in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e27. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206849.
 28. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
 29. Боброва ЛА, Козловская НЛ. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):105-16. [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(6):105-16. (In Russ.)].
 30. Козловская НЛ. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология*. 2011;1:15-22. [Kozlovskaya NL. Low molecular weight heparins in nephrologists practice. *Clinical Nephrology*. 2011;1:15-22 (In Russ.)].
 31. Семенкова ЕН. Системные васкулиты. Москва: Медицина;1988. 238 с. [Semenkova EN. *Sistemnye vaskulity* [Systemic vasculitides]. Moscow: Meditsina; 1988. 238 p.].
 32. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr;41(4):776-84. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8.
 33. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb;12(4):477-82. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.006.
 34. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep 1;34(9):1508-17. doi: 10.1093/ndt/gfy250.
 35. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 1998 May; 9(5):842-52. doi: 10.1681/ASN.V95842.
 36. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 6;12(10):1680-91. doi: 10.2215/CJN.02500317.
 37. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016 Apr-Jun;6(2):85-8. doi: 10.4103/2229-5151.183019.
 38. Rydzewski A, Myliwiec M, Soszka J. Concentration of three thrombin inhibitors in the nephrotic syndrome in adults. *Nephron*. 1986;42(3):200-3. doi: 10.1159/000183667.
 39. Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, et al. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome — Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? *Nephron*. 2017;135(1):39-45. doi: 10.1159/000448628.
 40. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012 Jan; 81(2):190-5. doi: 10.1038/ki.2011.312.
 41. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3452-62. doi: 10.1002/art.34562.
 42. Lin R, McDonald G, Jolly T, et al. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2019 Dec 12;5(4):435-47. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001.
 43. Jørgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1980 Jan 1-15;17(1-2):13-8. doi: 10.1016/0049-3848(80)90289-3. PMID: 6990546.
 44. Mendoza CE, Brant EJ, McDermott ML, et al. Elevated Microparticle Tissue Factor Activity Differentiates Patients With Venous Thromboembolism in Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody Vasculitis. *Kidney Int Rep*.

- 2019 Jul 13;4(11):1617-29. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.006.
45. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10 Suppl 1:63-8. doi: 10.1159/000168196.
46. Ovali E, Ratip S, Ozmenoglu M, et al. Large volume donor plasmapheresis in inherited thrombophilia implicated in arterial thrombosis. *Transfus Apher Sci.* 2003 Jun; 28(3):201-6. doi: 10.1016/S1473-0502(03)00054-5.
47. Jaldo Rodriguez MT, Borrego Utiel FJ, Borrego Hinojosa J, Perez Del Barrio MP. Development of deep vein thrombosis during treatment with plasmapheresis. *Nefrologia.* 2017 Mar-Apr;37(2):219-20. doi: 10.1016/j.nefro.2016.09.014.
48. Kronbichler A, Leierer J, Leierer G, et al. Clinical associations with venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May 1;56(5):704-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew465.
49. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi Adegani M, et al. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):197-203. doi: 10.1093/rheumatology/kes345.
50. Nørgaard I, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Complement C3 and High Risk of Venous Thromboembolism: 80517 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2016 Mar;62(3):525-34. doi: 10.1373/clinchem.2015.251314.
51. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement – their role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012 Jan;34(1):151-65. doi: 10.1007/s00281-011-0280-x.
52. Kambas K, Chrysanthopoulou A, Vassilopoulos D, et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1854-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203430.
53. Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;7(4):78-84. [Satybaldyev AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (A review of literature). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):78-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2443.
54. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, et al. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;13(2):316-21. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.017.
55. Johannesdottir SA, Horvath-Puhly E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13;173(9):743-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.122.
56. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest.* 2013 May;143(5):1337-42. doi: 10.1378/chest.12-1446.
57. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-31. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
58. Бекетова ТВ. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакпан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28(1):75-9. [Beketova TV. New treatments for systemic vasculitis therapy: focus on avacopan, an oral selective 5a receptor inhibitor. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019;28(1):75-9. (In Russ.)].
59. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
60. Huang YM, Wang H, Wang C, et al. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2780-90. doi: 10.1002/art.39239.
61. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11):3493-500. doi: 10.1002/art.24957.
62. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1187-92. doi: 10.1002/art.24386.
63. Lee S, Shafe AC, Cowie MR. UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999-2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2011 Jan 1;1(2):e000269. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000269.
64. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012 Sep 1;380(9844):807-14. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.01.2023/27.02.2023/01.03.2023

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.

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

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

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Клинические варианты поражения кожи и слизистых оболочек при системной красной волчанке с ювенильным началом

Каледа М.И., Салугина С.О., Никишина И.П., Арефьева А.Н.

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

При ювенильном дебюте системной красной волчанки (СКВ) часто встречается поражение кожи и слизистых оболочек, которое характеризуется чрезвычайным разнообразием. Кожные проявления могут быть начальным признаком заболевания, нередко они одними из первых реагируют на адекватно назначенную терапию, а рецидив либо возникновение нового типа поражения у многих больных является самым ранним показателем обострения. В тяжелых случаях поражение кожи может приводить к необратимым косметическим дефектам, существенно влияя на качество жизни.

В статье представлены клинические проявления различных вариантов поражения кожи и слизистых оболочек при СКВ с дебютом в детском и подростковом возрасте, распознавание которых важно для своевременной диагностики СКВ, а также коррекции терапии уже имеющегося заболевания, что позволяет улучшить отдаленный прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; поражение кожи; поражение слизистых оболочек; острая кожная красная волчанка; подострая кожная красная волчанка; дискоидная волчанка.

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

Для ссылки: Каледа МИ, Салугина СО, Никишина ИП, Арефьева АН. Клинические варианты поражения кожи и слизистых оболочек при системной красной волчанке с ювенильным началом. Современная ревматология. 2023;17(2):100–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-100-108

Clinical variants of skin and mucous membrane lesions in systemic lupus erythematosus with juvenile onset

Kaleda M.I., Salugina S.O., Nikishina I.P., Arefieva A.N.

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

Skin and mucous membrane lesions are frequently seen in systemic lupus erythematosus (SLE) with the juvenile onset (juSLE), and they are extremely diverse. Skin manifestations can be the initial sign of the disease, they often respond first to adequate therapy, and recurrence or the appearance of a new type of lesions is the earliest indicator of exacerbation in many patients. In severe cases, skin lesions can lead to irreversible cosmetic defects, significantly affecting the quality of life.

The article presents the clinical manifestations of various variants of skin and mucous membrane lesions in SLE with a debut in childhood and adolescence, their recognition is important for the timely diagnosis of SLE, as well as the correction of therapy for an existing disease, which improves the long-term prognosis and quality of life of patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset; skin lesions; mucosal involvement; acute cutaneous lupus erythematosus; subacute cutaneous lupus erythematosus; discoid lupus.

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

For reference: Kaleda MI, Salugina SO, Nikishina IP, Arefieva AN. Clinical variants of skin and mucous membrane lesions in systemic lupus erythematosus with juvenile onset. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):100–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-100-108

Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое жизнеугрожающее хроническое заболевание, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. Различное распределение по полу в разных возрастных группах, более агрессивное течение СКВ при ювенильном дебюте (юСКВ), а также наличие моногенного варианта заболевания в детском возрасте указывают на явные различия в патофизиологии ювенильной и взрослой

СКВ [2–4]. Авторы, изучавшие возрастные особенности патогенеза юСКВ, показали существенно большую заинтересованность генетического фактора и врожденного иммунитета. Эти данные лежат в основе предлагаемой в настоящее время реклассификации вариантов юСКВ по воспалительному спектру — от аутовоспаления до аутоиммунитета [2, 3]. Согласно различным оценкам, у 15–20% пациентов с СКВ симптомы заболевания развиваются в детском и подростковом возрасте [2–4].

Заболеваемость юСКВ во всем мире колеблется от 0,3 до 2,22 на 100 тыс. в год с предполагаемой распространенностью от 0,3 до 9,73 на 100 тыс. [5–8]. Чаше болеют девочки (соотношение мальчиков и девочек — от 3:4 среди заболевших до 10 лет до 1:5 в более старшем возрасте), медиана возраста дебюта, по данным разных исследований, — 11–13 [8, 9] лет.

В настоящее время для верификации диагноза юСКВ в клинической практике применяются критерии ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [10], критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [11], а также критерии EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ACR 2019 г. [12]. Все критерии являются классификационными. Согласно последним данным, большинство исследователей склоняются к мнению о наибольшей целесообразности применения у детей и подростков критериев SLICC 2012 г., имеющих оптимальное соотношение чувствительности и специфичности [13, 14]. Во всех критериях важное место отводится признакам поражения кожи и слизистых оболочек. В критериях ACR они занимают 4 пункта из 11, включая эритематозную сыпь, дискоидную волчанку, фотосенсибилизацию и язвы ротовой полости [10]. В критериях SLICC 2012 г. перечень видов поражения кожи и слизистых оболочек был расширен за счет буллезных высыпаний, токсического эпидермального некролиза, подострой кожной красной волчанки (ПККВ) в рамках острого активного поражения кожи. К признакам хронической кожной красной волчанки (ХККВ) были отнесены гипертрофическое поражение кожи, панникулит, поражение слизистой оболочки, отечные эритематозные бляшки на туловище, капиллярит, дискоидная волчанка по типу overlap. Помимо язв ротовой полости, отдельно выделено язвенное поражение полости носа, в качестве самостоятельного признака включена нерубцовая алопеция [11]. В критериях EULAR/ACR 2019 г. поражение кожи представлено острой кожной красной волчанкой (ОККВ), ПККВ, дискоидной волчанкой в рамках ХККВ, язвами ротовой полости и алопецией с максимально значимым для установления диагноза удельным весом ОККВ (6 баллов из 10 необходимых) [12]. Таким образом, правильная интерпретация поражения кожи и слизистых оболочек имеет большое значение для диагностики. Кроме того, зачастую именно кожные проявления первыми реагируют на терапию, а при обострении заболевания они нередко могут быть начальными признаками ухудшения состояния. По данным S.P. Ardoin и соавт. [15], рефрактерному поражению кожи уделяется большое внимание в приоритетных научных исследованиях, посвященных изучению юСКВ, в которых данное направление занимает 5-е место после нефрита, рандомизированных клинических исследований, биомаркеров и нейролупуса. Таким образом, знание особенностей поражения кожи при юСКВ важно как с практической, так и с научной точки зрения.

Дерматологические проявления при юСКВ имеются у 60–85% пациентов и занимают 3-е место по частоте после гематологических нарушений (50–100%) и поражения костно-мышечной системы (60–90%) [5, 16, 17].

Частота кожных проявлений СКВ при дебюте до 18 лет может зависеть от возраста и расовой принадлежности. В исследовании J.S. Massias и соавт. [18] на момент верификации диагноза частота поражения кожи и слизистых оболочек у

детей младше 8 лет составляла 44,2%, в возрасте от 8 до 13 лет — 32,5%, у подростков 14–18 лет — 45,9%. По мере увеличения длительности болезни она отчетливо нарастала, достигая в младшей возрастной группе 76,7%, у детей 8–13 лет 65,4% и в старшей возрастной группе 66,7% [18]. Как отмечают авторы, индекс активности СКВ pBILAG2004 у пациентов 14–18 лет был существенно выше, в том числе за счет домена, включающего слизисто-кожные проявления ($p=0,025$) [18]. В более поздней работе этих же авторов продемонстрировано, что у представителей азиатских народов на момент верификации диагноза юСКВ дерматологические проявления выявлялись значимо чаще, чем у чернокожих африканцев (соответственно в 47 и 26% случаев) [19]. Следует отметить, что с увеличением длительности болезни частота поражения кожи и слизистых оболочек у африканцев существенно нарастала, но в целом в разных этнических группах она практически выравнивалась, составляя 67,9% у азиатов, 73,9% у чернокожих африканцев и 63,4% у представителей белой расы [19].

Выраженность дерматологических проявлений СКВ, как и других системных заболеваний соединительной ткани, по мнению некоторых авторов, имеет обратную связь с тяжестью системного поражения: чем ярче кожные высыпания, тем меньше тяжесть поражения внутренних органов и мультисистемность [16, 20]. Имеются данные о том, что до 31% случаев изолированной кожной волчанки с ювенильным началом в последующем эволюционируют в системное заболевание, особенно у пациентов с дебютом в более старшем возрасте и с отягощенным по аутоиммунной патологии семейным анамнезом [21, 22]. При этом, по данным L.M. Arkin и соавт. [22], самый высокий риск

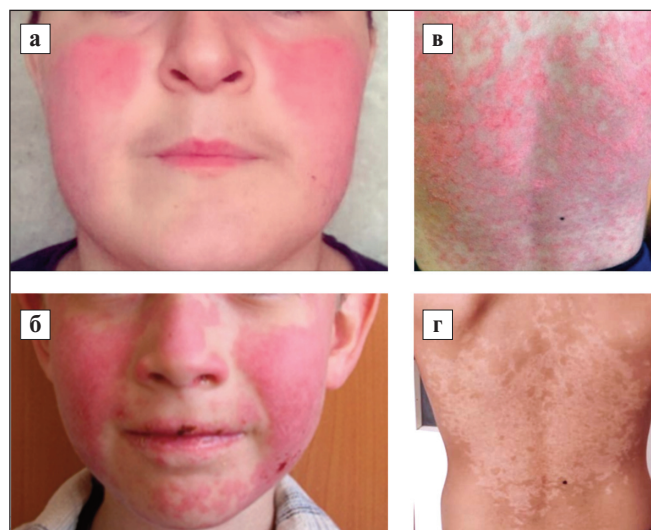


Рис. 1. ОККВ: а — классическая «волчаночная бабочка»; б — распространенное поражение с захватом области подбородка и красной каймы губ; в — сыпь на участках, не подверженных воздействию ультрафиолетового излучения; г — гипопигментация на стадии разрешения высыпаний в рамках ОККВ. Здесь и на рис. 3–10: фото из архива авторов¹

Fig. 1. Acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE): a — classic “lupus butterfly”; б — a common lesion with the involvement of chin area and vermillion zone of lips; в — rash on areas not exposed to ultraviolet radiation; г — hypopigmentation at resolution stage of the rash within ACLE. Here and in fig. 3–10 — photo from the authors archive

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

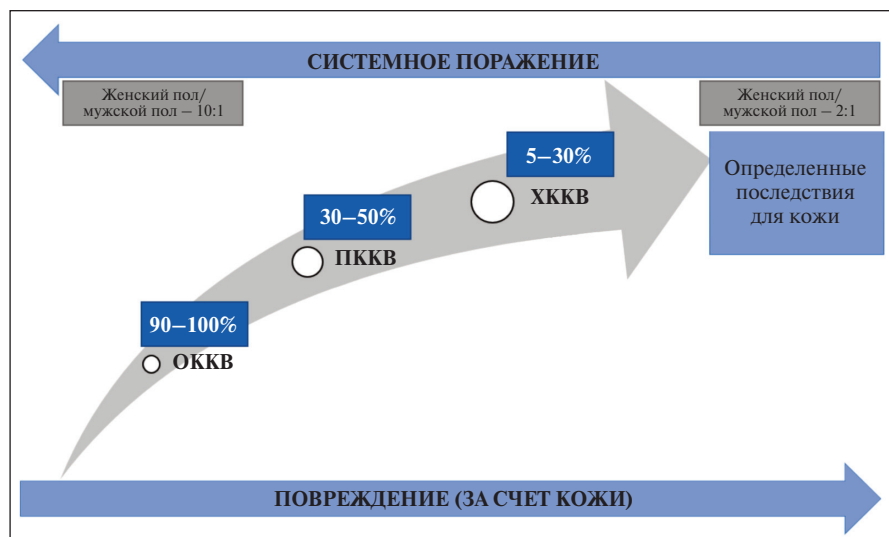


Рис. 2. Схема зависимости системности и вероятности повреждения от формы специфического поражения кожи при СКВ (адаптировано из [31]). Указана частота выявления каждого субтипа поражения кожи при СКВ

Fig. 2. Scheme of dependence of systemic involvement and probability of damage on the form of specific skin lesions in SLE (adapted from [31]). The frequency of detection of each subtype of skin lesions in SLE is indicated

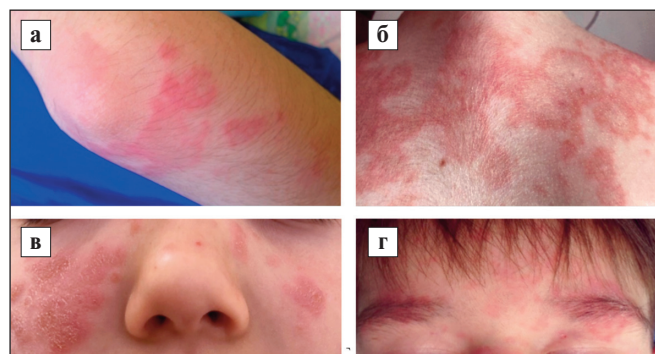


Рис. 3. ПККВ: а — полициклические; б — кольцевидные; в — папулосквамозные высыпания; г — псориазоподобные высыпания с чешуйками

Fig. 3. Subacute cutaneous lupus erythematosus: а — polycyclic; б — ring-shaped; в — papulosquamous rashes; г — psoriasis-like scaly rashes

формирования системности у больных юСКВ, имевших кожную волчанку в дебюте, наблюдается в течение первого года заболевания.

Классификация кожно-слизистых проявлений СКВ появилась в 70-е годы прошлого века. На сегодняшний день она по-прежнему включает две категории признаков: специфические для СКВ и неспецифические [23]. Эта классификация используется как для ювенильных, так и для взрослых форм заболевания, и те, и другие проявления встречаются в разных возрастных группах.

К **специфическим** относят изменения, патогномоничные для конкретной нозологии, являющиеся своеобразной «визитной карточкой» болезни и имеющие характерную патогистологическую картину. Среди специфических кожно-слизистых проявлений СКВ выделяют три формы: ОККВ, ПККВ и ХККВ [23].

ОККВ может протекать в виде локализованного или генерализованного поражения, которое очень чувствительно к воздействию ультрафиолетовых лучей. Локализованная ОККВ, или скуловая сыпь («волчаночная бабочка»), является наиболее распространенным люпус-специфическим поражением как у пациентов с юСКВ, так и у взрослых больных [5, 16, 24]. Она характеризуется четко выраженной симметричной эритематозной отечной незудящей скуловой сыпью, которая может переходить на переносицу, имеет тенденцию к центробежному распространению и, как правило, не затрагивает носогубные складки (рис. 1, а). Поражение может также локализоваться в области ушей, подбородка, зоны декольте и красной каймы губ с развитием хейлита (рис. 1, б).

Реже ОККВ проявляется в виде более диффузной сыпи, которая охватывает участки, не подверженные воздействию ультрафиолетового излучения, часто с обширной эритемой и отеком (рис. 1, в). На поверхности высыпаний

при значительной выраженности процесса могут отмечаться мелкие кровоизлияния. При таком варианте заболевания не выявляется склонности к формированию рубцов и атрофии, на стадии разрешения высыпаний может появляться гипопигментация (рис. 1, г).

ОККВ значимо чаще встречается при юСКВ [25, 26], ее частота у детей и подростков варьируется от 35 до 85% [16, 25, 27–29]. Как локализованная скуловая сыпь, так и более диффузная эритема при ОККВ тесно связаны с активностью системного процесса и не зависят от возраста (рис. 2) [5, 24, 30, 31].

ПККВ крайне редко встречается у пациентов с юСКВ, исходно она описана как субтип кожной волчанки [32]. В исследовании В.З. Дickey и соавт. [33] ПККВ выявлена у 16% детей. Существует два наиболее распространенных варианта ПККВ: кольцевидные/полициклические высыпания (рис. 3, а, б) и папулосквамозные/псориазоподобные высыпания с чешуйками (рис. 3, в, г), оба варианта описаны также у детей и подростков [32, 33]. В большинстве случаев они локализируются на лице и верхних конечностях и обычно заживают без стойкого повреждения [32]. Поражение кожи нижних конечностей у детей встречается чаще, чем у взрослых [33]. Подобные высыпания светочувствительны, для них характерно нарушение пигментации и наличие телеангиэктазий [34]. Как правило, они сопровождаются умеренными признаками системности процесса, нередко имеется поражение опорно-двигательного аппарата, выявляются антитела к Ro (анти-Ro) [34]. До 70% позитивных по анти-Ro пациентов с ПККВ могут иметь сочетание СКВ и синдрома Шегрена [34].

Кроме кольцевидных и псориазоподобных высыпаний, при ПККВ отмечаются буллезные высыпания и поражение по типу токсического эпидермального некролиза [33, 35]. Изменения по типу токсического эпидермального некролиза описаны в единичных наблюдениях, во всех подобных случаях



Рис. 4. Лекарственно-индуцированное поражение по типу токсического эпидермального некролиза при юСКВ
Fig. 4. Drug-induced lesion of the toxic epidermal necrolysis type in juSLE

весьма сложно дифференцировать поражения в рамках активности СКВ от лекарственно-индуцированных нарушений (рис. 4). В связи с этим в первую очередь необходимо отменить все препараты, которые могли бы спровоцировать данную ситуацию [35]. Поражение кожи по типу токсического эпидермального некролиза в рамках юСКВ может сочетаться с люпус-панкреатитом и тяжелыми неврологическими проявлениями, что существенно влияет на жизненный прогноз [36, 37].

ХККВ редко встречается у детей, но ассоциируется с большим риском стойкого повреждения [23, 31]. По данным N. Chottawornsak и соавт. [28], у взрослых различные варианты ХККВ наблюдаются в 2 раза чаще, чем у детей. Среди вариантов ХККВ выделяют классическую дискоидную сыпь — локализованную (располагающуюся выше шеи) и генерализованную (распространяющуюся выше и ниже шеи); гипертрофические (бородавчатые) изменения кожи; панникулит; поражение слизистой оболочки; отечные эритематозные бляшки на туловище; красную волчанку обморожения (волчанка Гатчинсона); тумозную волчанку; дискоидную красную волчанку по типу красного плоского лишая, или overlap.

Самым распространенным вариантом ХККВ является дискоидная сыпь [23]. Это существенно более редкое проявление у детей, особенно младше 10 лет [5, 16, 27], однако гораздо чаще, чем у взрослых, оно ассоциируется с системностью процесса [22]. Встречаемость дискоидной волчанки при юСКВ колеблется от 6,5 до 37% [16, 25, 38, 39]. Дискоидная волчанка редко выявлялась у детей без системных симптомов [33, 40], за исключением исследования S.K. Lee и соавт. [29], в котором ее частота при изолированной кожной волчанке у детей составила 47,1%. Данный тип высыпаний при СКВ чаще всего возникает на лице (рис. 5, а), волосистой части головы (на макушке; рис. 5, б) и ушных раковинах. Рубцовая очаговая алопеция относится к специфическим проявлениям СКВ, развивающимся в результате дискоидного поражения волосистой части головы, в отличие от диффузной алопеции, которая относится к неспецифическим проявлениям СКВ [41]. Дискоидные очаги обычно имеют вид рубцующихся затвердевших пурпурных папул, расширяющихся в форме монеты с атрофическим образованием и телеангиэктазией.

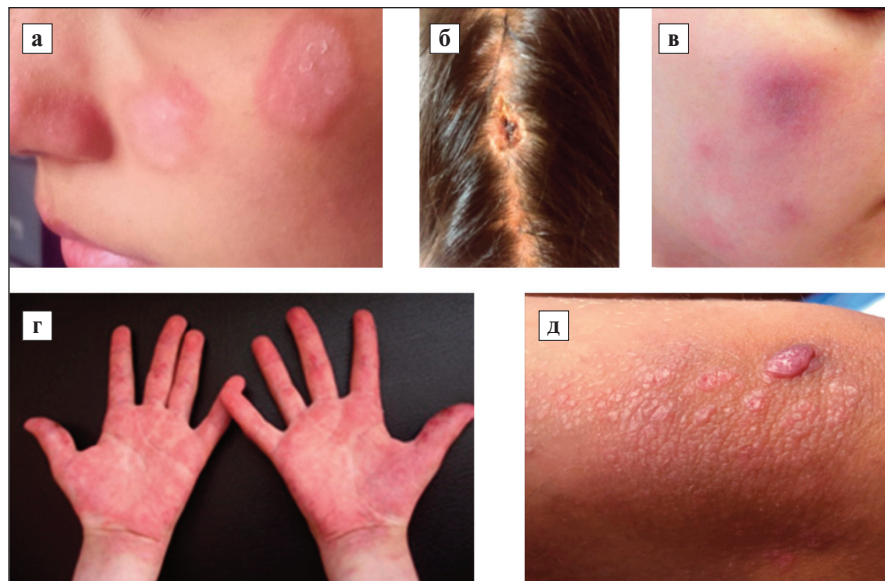


Рис. 5. ХККВ: а — дискоидные очаги на лице; б — дискоидный очаг на волосистой части головы; в — волчаночный панникулит; г — красная волчанка обморожения; д — тумозная волчанка

Fig. 5. Chronic cutaneous lupus erythematosus: а — discoid lesions on the face; б — discoid focus on the scalp; в — lupus panniculitis; г — chilblain lupus erythematosus; д — lupus tumidus

Если очаги поражения находятся на волосистой части головы, наблюдается стойкое выпадение волос. Интересно, что риск трансформации изолированной дискоидной волчанки в СКВ намного выше у детей, чем у взрослых (23,5–26% и 5–10% соответственно), и выше у детей с семейным анамнезом аутоиммунных ревматических заболеваний [40]. Генерализованная дискоидная волчанка у детей описана в нескольких исследованиях и, по-видимому, связана с худшим прогнозом [33, 39, 40].

Другие формы ХККВ, такие как волчаночный панникулит (рис. 5, в), глубокая красная волчанка (*lupus profundus*), красная волчанка обморожения (волчанка Гатчинсона; рис. 5, г), в том числе с поражением слизистой оболочки, тумозная волчанка (рис. 5, д), у детей встречаются крайне редко [33, 42–45]. По данным V.R. Guissa и соавт. [42], частота волчаночного панникулита при юСКВ составляет 0,7%. В исследовании S.K. Lee и соавт. [29] отмечена высокая распространенность панникулита (17,6%) при изолированной кожной волчанке у детей. Лишь в одном из этих случаев наблюдалась последующая эволюция в системное заболевание. Мы не нашли в доступной литературе сведений о развитии у детей сочетания дискоидной красной волчанки и красного плоского лишая, описанного у взрослых. На сегодняшний день имеются данные, что такой вариант ХККВ, как красная волчанка обморожения, ассоциируется с мутацией в гене *TREX1*, обуславливающей развитие синдрома Айкарди–Гутьереса с люпус-подобными проявлениями [46]. Это еще раз подтверждает необходимость включения моногенной волчанки в круг дифференцируемых состояний у детей при раннем дебюте СКВ, в том числе с редкими нетипичными кожными проявлениями [2–4].

Наряду со специфическими кожными проявлениями при СКВ как у взрослых, так и у детей нередко встречаются **неспецифические** варианты поражения [16, 23]. Ключевое различие между ними заключается в том, что неспецифические изменения могут появляться и при других воспалительных



Рис. 6. Кожный васкулит при юСКВ: а — локализация на лице; б — локализация на ладонях; в — уртикарный васкулит

Fig. 6. Cutaneous vasculitis in juSLE: а — localization on the face; б — localization on the palms; в — urticarial vasculitis



Рис. 7. Монофазный СР при юСКВ
Fig. 7. Monophasic Raynaud's syndrome in juSLE

заболеваниях, в том числе не входящих в компетенцию ревматолога. Большинство неспецифических изменений кожи и слизистой оболочки, обычно наблюдаемых у детей и взрослых при СКВ, схожи между собой и связаны с сосудистой патологией (например, кожный васкулит, сетчатое ливедо и феномен Рейно) [23]. Другими распространенными неспецифическими изменениями являются светочувствительность, язвы в полости рта и диффузная алопеция без рубцов [23].

Кожный васкулит обычно поражает мелкие кровеносные сосуды (лейкоцитокластический васкулит) и визуально может проявляться в виде петехий либо пальпируемой пурпуры. По данным S.M. Gamal и соавт. [47], васкулит с поражением кожи встречается при СКВ чаще других вариантов васкулита (59,2% в структуре васкулитов с поражением различных органов и систем). Как показано в этом исследовании, при наличии васкулита с поражением более одного органа кожный васкулит является самым частым компонентом. Высыпания обычно локализуются на лице (рис. 6, а), ладонях (рис. 6, б) и подошвах. D. Chiewchengchol и соавт. [16] при обследовании 241 пациента с юСКВ выявили кожный васкулит в 12% случаев. В бразильском исследовании 414 пациентов с СКВ, включавшем 60 больных юСКВ, частота васкулита с поражением кожи у детей была выше, чем у взрослых (21,6 и 15,4% соответственно) [48]. Большая вероятность кожного васкулита при ювенильном дебюте косвенно также подтверждена Т.А. Gheita и соавт. [49], которые продемонстрировали, что пациенты с кожным васкулитом были значительно моложе больных, у которых васкулит не развивался. Ряд авторов указывает на связь между наличием васкулита с поражением кожных покровов и активностью системного заболевания [50]. N. Chottawornsak и соавт. [28] выявили ассоциацию кожного васкулита с поражением центральной нервной системы. Частным случаем кожного васкулита при юСКВ является дигитальный васкулит, который в исследовании А.Р. Sakamoto и соавт. [51] был обнаружен у 3% больных. По данным этих авторов, у 48% детей с дигитальным васкулитом отмечались околоногтевые геморрагии, у 28% — инфаркты ногтевого ложа, у 16% — язвы кончиков пальцев. Развитие дигитального васкулита статистически значимо ассоциировалось с острым поражением кожи, дискоидной волчанкой и другими проявлениями кожного васкулита. Редким вариантом кожного васкулита при юСКВ может быть уртикарный васкулит (рис. 6, в), проявляющийся крапивницей, длящейся более 24 ч, которая может быть пол-

ностью бессимптомной либо сопровождаться выраженным зудом или гиперестезией кожи. Обычно после уртикарного васкулита остается гиперпигментация или пурпура [52, 53]. Частота возникновения уртикарного васкулита, связанного с юСКВ, неизвестна, описаны лишь отдельные случаи [54–56]. Термин «гипокомplementемический уртикарный васкулит» указывает на имеющуюся у таких больных гипокомplementемию, которая сочетается с наличием антител к C1q-компоненту комплемента [54].

Крайне редким вариантом кожного васкулита при юСКВ является IgA-васкулит, развивающийся в дебюте заболевания. В работе С. Murata и соавт. [57] описано 15 детей, у которых заболевание возникло в более старшем возрасте и имелись более низкие значения гемоглобина по сравнению с таковыми при классическом IgA-васкулите.

Сетчатое ливедо характеризуется эритематозным или цианотическим изменением цвета кожи с сетчатым рисунком, обычно на нижних конечностях. Оно описано как при юСКВ, так и у взрослых пациентов и, согласно данным литературы, чаще ассоциируется с развитием антифосфолипидного синдрома [58]. При гистологическом исследовании выявляются эндотелиит и облитерирующий эндартериит без признаков истинного васкулита [59]. S.M. Gamal и соавт. [47] продемонстрировали, что частота сетчатого ливедо при юСКВ выше, чем у взрослых (5,9 и 2,1%, соответственно).

Развитие **синдрома Рейно** (СР) наиболее присуще системной склеродермии, у таких пациентов он бывает более стойким, чаще носит распространенный характер и ассоциируется с выраженными трофическими нарушениями [60]. При СКВ СР в типичных случаях характеризуется классическими «трехфазными» изменениями цвета кожи, локализация которых обычно ограничена пальцами: побеление (белая фаза), за которым следует цианоз (синяя фаза), затем — эритема (красная фаза, или реактивная гиперемия). Однако в реальной клинической практике чаще приходится иметь дело с монофазным СР (рис. 7) [61]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что этот синдром коррелирует с системностью процесса при юСКВ [60, 61]. По данным разных исследований, частота возникновения СР при СКВ в целом, независимо от возраста, варьируется от 15,3 до 49% [27, 47, 62]. У 10–14% пациентов СР может быть начальным признаком юСКВ [27, 63]. F.E. Heimovski и соавт. [62] наблюдали ассоциацию СР с наличием антител к рибонуклеопротеину и антигену Смита, в то же время у пациентов



Рис. 8. Светочувствительная эритематозная сыпь на лице и в зоне декольте в дебюте юСКВ

Fig. 8. Photosensitive erythematous rash on the face and décolleté in the onset of juSLE

с поражением почек, серозитом и гемолитической анемией СР встречался значительно реже. В этом исследовании также выявлена ассоциация СР с более поздним возрастом дебюта СКВ у взрослых, тогда как, по данным S.M. Gamal и соавт. [47], при развитии СКВ в детском или подростковом возрасте частота СР была выше, чем у взрослых (27,4 и 15,3% соответственно).

Светочувствительность представляет собой избыточную реакцию кожных покровов на воздействие ультрафиолетового или видимого излучения и может проявляться в виде любой кожной сыпи, возникающей на открытых участках тела (лицо, верхняя часть груди или конечности) и склонной к нарастанию после пребывания на солнце (рис. 8). В детском и подростковом возрасте светочувствительность может быть обусловлена не только развитием СКВ, но и рядом других генетически детерминированных (например, синдром Ротмунда–Томсона, синдром Блума) и приобретенных патологий, а также носить идиопатический характер [64]. Светочувствительность со скуловой сыпью встречается не только при юСКВ, но и при ювенильном дерматомиозите, поэтому необходимо учитывать другие признаки, чтобы различать эти два заболевания [64, 65]. У 60% взрослых пациентов дебют СКВ ассоциируется с реакцией гиперчувствительности на воздействие ультрафиолетовых лучей [66]. Частота фоточувствительности у больных юСКВ колеблется, по данным разных источников, от 17 до 71,6% [16, 17, 25, 27, 38]. Сообщения о зависимости фоточувствительности при СКВ от возраста противоречивы. В. Artim-Esen и соавт. [38] указывают, что фоточувствительность у детей встречается чаще, чем у взрослых (в 71,6 и 56,5% случаев соответственно). Однако другие авторы не выявили различий в ее частоте в зависимости от возраста дебюта СКВ [17, 25]. При этом нет данных о корреляции фоточувствительности с тяжестью системных проявлений.

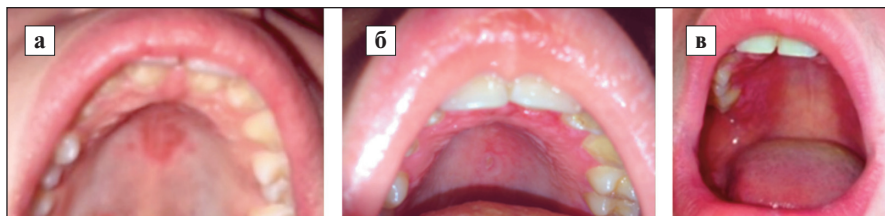


Рис. 9. Поражение слизистой оболочки ротовой полости при юСКВ: а — одиночная эритема верхнего неба; б — дисконидная язва; в — неспецифические афтозные язвы

Fig. 9. Lesions of the oral mucosa in juSLE: а — single erythema of the upper palate; б — discoid ulcer; в — nonspecific aphthous ulcers

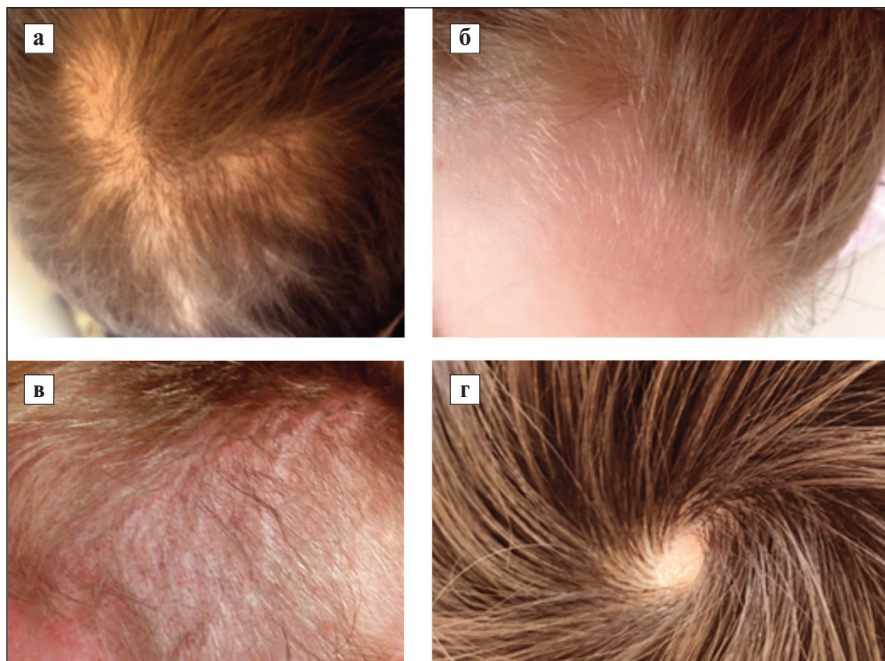


Рис. 10. Алопеция при юСКВ: а — диффузная алопеция; б — периферическая волчаночная алопеция; в — пятнистая алопеция без рубцов; г — очаговая алопеция

Fig. 10. Alopecia in juSLE: а — diffuse alopecia; б — peripheral lupus alopecia; в — patchy alopecia without scars; г — alopecia areata

Язвы полости рта или носоглотки входят в классификационные критерии СКВ. Выделяют два типа таких язв: с классическими гистологическими изменениями, патогномоничными для СКВ (дискоидные элементы в полости рта), и неспецифические язвы [67, 68]. Специфическое для СКВ поражение слизистой оболочки чаще начинается с одиночного участка эритемы и кровоизлияний (рис. 9, а), которые затем эволюционируют в дискоидные язвы с сетчатой каймой (рис. 9, б). Как правило, эти изменения безболезненны и расположены на твердом небе. Напротив, неспецифические афтозные язвы обычно бывают болезненными и множественными, локализируются на слизистой оболочке щек, губ и носовой перегородки, имеют тенденцию к кровоточивости (рис. 9, в) [68]. Язвы полости рта и носоглотки, связанные непосредственно с самим заболеванием, обычно выявляются во время активной его фазы. В период ремиссии отмечается их заживление, независимо от возраста развития СКВ, в отличие от сходного визуального поражения, но ассоциированного с проводимой терапией либо с сопутствующей инфекционной патологией [68]. Частота язвенного поражения слизистой оболочки при юСКВ, по разным данным, колеблется от 10 до 51% [16, 17,

25, 27, 38]. Рядом авторов выявлена большая частота вовлечения слизистой оболочки при ювенильном начале СКВ [17, 38]. Однако L. Wen и соавт. [25] не наблюдали значимых различий в частоте язвенного поражения слизистой при СКВ у детей и взрослых (19,6 и 19,3% соответственно). Несколько реже, чем язвы ротовой полости, при юСКВ встречаются язвы слизистой оболочки полости носа (в 8% случаев) [27]. N. Chottawornsak и соавт. [28] обнаружили связь язвенного поражения слизистой оболочки с лейкопенией.

Диффузная алопеция без рубцов также относится к неспецифическим симптомам СКВ, проявляется генерализованным выпадением волос без признаков воспаления на волосистой части головы (рис. 10, а) [41]. Диффузная нерубцовая алопеция встречается при широком круге заболеваний детского возраста (системные заболевания соединительной ткани, а также железодефицитная анемия, патология щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа) [69]. Частота диффузной алопеции при юСКВ, согласно данным литературы, колеблется от 15 до 47% [16, 17]. У пациентов с СКВ, независимо от возраста, наличие диффузной алопеции обычно предполагает активное заболевание [70]. Однако необходимо помнить, что при СКВ возможно и отсроченное развитие телогеновой алопеции, связанной с нарушением цикла развития волос, как неспецифической реакции на любой значительный системный процесс либо медикаментозное воздействие, развивающейся чаще всего

спустя 2–3 мес после обострения СКВ [71]. Другие формы алопеции, описанные в том числе при юСКВ, включают периферическую волчаночную алопецию (тонкие и ослабленные волосы на периферии волосистой части головы; рис. 10, б), пятнистую алопецию без рубцов (легкое эритематозное расчесанное выпадение волос; рис. 10, в) и очаговую алопецию (рис. 10, г) [72].

Другие неспецифические виды поражения кожи, такие как *кальциноз кутис*, *черный акантоз*, описаны в единичных случаях, буллезные высыпания на коже и слизистой оболочке представлены в серии наблюдений (их частота составляла 0,35%) [73–75].

В целом следует отметить, что у детей и подростков с СКВ отмечается высокая частота поражения кожи и слизистых оболочек, которая имеет тенденцию к нарастанию по мере увеличения длительности болезни при отсутствии адекватного контроля ее активности и развитии обострений. Подобные проявления заболевания чрезвычайно разнообразны и требуют грамотной интерпретации. Оценка вероятности системного заболевания у ребенка с признаками кожно-слизистого поражения, которое расценивается как проявление кожной волчанки, имеет решающее значение для последующего прогноза болезни и достижения ее неактивного статуса. Поэтому каждый ребенок с изолированным поражением кожи и/или слизистых оболочек нуждается в регулярном повторном обследовании и наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):929–39. doi: 10.1056/NEJMr071297.
2. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) — Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):488–504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001.
3. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus — Are children miniature adults? *Clin Immunol*. 2022 Jan;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907.
4. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1787–93. doi: 10.1002/acr.21757.
5. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):345–64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007.
6. Huemer C, Huemer M, Dorner T, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *J Rheumatol*. 2001 Sep;28(9):2116–9.
7. Houghton KM, Page J, Cabral DA, et al. Systemic lupus erythematosus in the pediatric North American Native population of British Columbia. *J Rheumatol*. 2006 Jan;33(1):161–3.
8. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2669–76. doi: 10.1002/art.34472.
9. Miettinen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty RE, et al. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1650–4.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
11. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473.
12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400–12. doi: 10.1002/art.40930.
13. Batu ED, Akca UK, Kisaarslan AP, et al. The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2021 Jun;48(6):907–14. doi: 10.3899/jrheum.200871.
14. Chang LS, Huang PY, Kuo HC, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Sep;21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103144.
15. Ardoin SP, Daly RP, Merzoug L, et al. Research priorities in childhood-onset lupus: results of a multidisciplinary prioritization exercise. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Jul 1;17(1):32. doi: 10.1186/s12969-019-0327-4.
16. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1504–12. doi: 10.1093/rheumatology/keu137.
17. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1542–50. doi: 10.1177/0961203316644333.
18. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020 Apr;29(5):474–81. doi: 10.1177/0961203320909156.
19. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*. 2021 Apr;30(4):597–607. doi: 10.1177/0961203320984251.
20. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract*

- Res Clin Rheumatol.* 2004 Jun;18(3):429-62. doi: 10.1016/j.berh.2004.03.003.
21. Curtiss P, Walker AM, Chong BF. A Systematic Review of the Progression of Cutaneous Lupus to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022 Mar 11;13:866319. doi: 10.3389/fimmu.2022.866319.
 22. Arkin LM, Ansell L, Rademaker A, et al. The natural history of pediatric-onset discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Apr;72(4):628-33. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.028.
 23. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982 Apr;8(1):207-18. doi.org/10.1016/S0307-742X(21)00208-3.
 24. Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood – and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009 Jul;5(4):391-403. doi: 10.1586/eci.09.29.
 25. Wen L, Chen Z, Jin Z, et al. Clinical and laboratorial outcome of different age-onset systemic lupus erythematosus patients in Jiangsu, China: a multicentre retrospective study. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12(1):10683. doi: 10.1038/s41598-022-14840-4.
 26. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008 Jun;17(6):596-604. doi: 10.1177/0961203307088006.
 27. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008 Apr;152(4):550-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
 28. Chottawornsak N, Rodsaward P, Suwanachote S, et al. Skin signs in juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: clues to different systemic involvement. *Lupus.* 2018 Nov;27(13):2069-75. doi: 10.1177/0961203318805851.
 29. Lee SK, Baek J, Roh JY, et al. Clinical characteristics of pediatric cutaneous lupus erythematosus: experience from a tertiary referral center in Korea. *Lupus.* 2019 Jun;28(7):888-92. doi: 10.1177/0961203319851568.
 30. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):577-87. doi: 10.1097/01.bor.0000137852.42270.0f.
 31. Lenormand C, Lipsker D. Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. *Ann Dermatol Venereol.* 2021 Mar;148(1):6-15. doi: 10.1016/j.annder.2020.08.052.
 32. Berry T, Walsh E, Berry R, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting in childhood: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2014 May-Jun;31(3):368-72. doi: 10.1111/pde.12007.
 33. Dickey BZ, Holland KE, Drolet BA, et al. Demographic and clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus at a paediatric dermatology referral centre. *Br J Dermatol.* 2013 Aug;169(2):428-33. doi: 10.1111/bjd.12383.
 34. Rai VM, Balachandran C. Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) presenting in childhood. *Dermatol Online J.* 2005 Aug 1;11(2):27. doi.org/10.5070/D34G28D2DX.
 35. Yu J, Brandling-Bennett H, Co DO, et al. Toxic Epidermal Necrolysis-Like Cutaneous Lupus in Pediatric Patients: A Case Series and Review. *Pediatrics.* 2016 Jun;137(6):e20154497. doi: 10.1542/peds.2015-4497.
 36. Stevic M, Budic I, Ristic N, et al. Toxic epidermal necrolysis in a child with lupus-associated pancreatitis. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1221-6. doi: 10.1007/s00296-017-3677-6.
 37. Bhattarai D, Vignesh P, Chaudhary H, et al. Epidermal necrolysis as the presenting manifestation of pediatric lupus. *Pediatr Dermatol.* 2020 Nov;37(6):1119-24. doi: 10.1111/pde.14324.
 38. Artim-Esen B, Sahin S, Cene E, et al. Comparison of Disease Characteristics, Organ Damage, and Survival in Patients with Juvenile-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus in a Combined Cohort from 2 Tertiary Centers in Turkey. *J Rheumatol.* 2017 May;44(5):619-25. doi: 10.3899/jrheum.160340.
 39. Vera-Recabarren MA, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, et al. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):91-101. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09472.x.
 40. Sampaio MC, de Oliveira ZN, Machado MC, et al. Discoid lupus erythematosus in children – a retrospective study of 34 patients. *Pediatr Dermatol.* 2008 Mar-Apr;25(2):163-7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00625.x.
 41. Concha JSS, Werth VP. Alopecias in lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018 Oct 25;5(1):e000291. doi: 10.1136/lupus-2018-000291.
 42. Guissa VR, Trudes G, Jesus AA, et al. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents. *Acta Reumatol Port.* 2012 Jan-Mar;37(1):82-5.
 43. Weingartner JS, Zedek DC, Burkhart CN, et al. Lupus erythematosus panniculitis in children: report of three cases and review of previously reported cases. *Pediatr Dermatol.* 2012 Mar-Apr;29(2):169-76. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01544.x.
 44. Piras D, Cottoni F. Mucosal involvement in childhood discoid lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003 Nov;17(6):731-2. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00837.x.
 45. Sonntag M, Lehmann P, Megahed M, et al. Lupus erythematosus tumidus in childhood. Report of 3 patients. *Dermatology.* 2003;207(2):188-92. doi: 10.1159/000071793.
 46. Yi C, Li Q, Xiao J. Familial chilblain lupus due to a novel mutation in TREX1 associated with Aicardi-Goutières syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Apr 15;18(1):32. doi: 10.1186/s12969-020-00423-y.
 47. Gamal SM, Mohamed SS, Tantawy M, et al. Lupus-related vasculitis in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Arch Rheumatol.* 2021 Oct 12;36(4):595-692. doi: 10.46497//ArchRheumatol.2021.8804. eCollection 2021 Dec.
 48. Das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus.* 2016 Apr;25(4):355-63. doi: 10.1177/0961203315606983.
 49. Gheita TA, Abaza NM, Sayed S, et al. Cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus patients: potential key players and implications. *Lupus.* 2018 Apr;27(5):738-43. doi: 10.1177/0961203317739134.
 50. Smith EMD, Lythgoe H, Hedrich CM. Vasculitis in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Front Pediatr.* 2019 May 9;7:149. doi: 10.3389/fped.2019.00149.
 51. Sakamoto AP, Silva CA, Silva MFCD, et al. Initial digital vasculitis in a large multicenter cohort of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Nov-Dec;57(6):583-9. doi: 10.1016/j.rbre.2017.09.002.
 52. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:834291. doi: 10.1155/2012/834291.
 53. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):527-34. doi: 10.1002/art.38956.
 54. DeAmicis T, Mofid MZ, Cohen B, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Nov;47(5 Suppl):S273-4. doi: 10.1067/mj.2002.108586.
 55. Macedo PA, Garcia CB, Schmitz MK, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus and dermatomyositis associated with urticarial vasculitis syndrome: a unique presentation. *Rheumatol Int.* 2012 Nov;32(11):3643-6. doi: 10.1007/s00296-010-1484-4.
 56. Yamazaki-Nakashimada MA, Duran-McKinster C, Ramirez-Vargas N, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol.* 2009 Jul-Aug;26(4):445-7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00950.x.
 57. Murata C, Rodriguez-Lozano AL, Hernandez-Huirache HG, et al. IgA vasculitis (Henoch – Sch nlein Purpura) as the first manifestation of juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Case-control study and systematic review. *BMC Pediatr.* 2019 Nov 26;19(1):461. doi: 10.1186/s12887-019-1829-4.

58. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome in pediatrics. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):499-523. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.001.
59. Miyamae T, Kawabe T. Non-Criteria Manifestations of Juvenile Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2021 Mar 17;10(6):1240. doi: 10.3390/jcm10061240.
60. Pain CE, Constantin T, Toplak N, et al. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):200-6. Epub 2016 Jul 27.
61. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):715-21. doi: 10.1542/peds.111.4.715.
62. Heimovski FE, Simioni JA, Skare TL. Systemic lupus erythematosus and Raynaud's phenomenon. *An Bras Dermatol*. 2015 Nov-Dec;90(6):837-40. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153881.
63. Jiang Q, Li RX, Hu P. Raynaud's phenomenon in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Med Sci*. 2022 Nov 7;18(6):1716-7. doi: 10.5114/aoms/153469.
64. Kumar R, Kumari S. Evaluation and management of photosensitivity in children. *Indian Pediatr*. 2008 Oct;45(10):829-37.
65. Kotrulja L, Ozanic-Buli S, Sjerobabski-Masneć I, et al. Photosensitivity skin disorders in childhood. *Coll Antropol*. 2010 Apr;34 Suppl 2:263-6.
66. Werth VP, Bashir M, Zhang W. Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004 Jan;9(1):57-63. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.00839.x.
67. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, et al. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol*. 2008 Jul-Aug;18(4):376-81. doi: 10.1684/ejd.2008.0388.
68. Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T, et al. Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Dec;18(6):755-62. doi: 10.1007/s40257-017-0286-9.
69. Al-Refu K. Hair loss in children: common and uncommon causes; clinical and epidemiological study in Jordan. *Int J Trichology*. 2013 Oct;5(4):185-9. doi: 10.4103/0974-7753.130393.
70. Parodi A, Massone C, Cacciapuoti M, et al. Measuring the activity of the disease in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2000 Mar;142(3):457-60. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03356.x.
71. Asghar F, Shamim N, Farooque U, et al. A Review of the Literature. *Cureus*. 2020 May 27;12(5):e8320. doi: 10.7759/cureus.8320.
72. Trüeb RM. Hair and nail involvement in lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004 Mar-Apr;22(2):139-47. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.021.
73. Dönmez O, Durmaz O. Calcinosis cutis universalis with pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul;25(7):1375-6. doi: 10.1007/s00467-010-1441-1.
74. Miquel J, Hadj-Rabia S, Boddaert N, et al. Atypical presentation of neuropsychiatric lupus with acanthosis nigricans. *Pediatr Neurol*. 2012 Oct;47(4):291-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.005.
75. Panombualert S, Techasatian L, Uppala R, et al. A Rare Manifestation of Bullous Systemic Lupus Erythematosus in Children: A 10-year Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital. *Autoimmune Dis*. 2022 Jul 19;2022:9388745. doi: 10.1155/2022/9388745.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.01.2023/20.03.2023/25.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.

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

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

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

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

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

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

Арефьева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4156-5062>.

Уратснижающая терапия и функция почек

Елисеев М.С.

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

Хроническая гиперурикемия (ГУ) и подагра являются независимыми факторами риска снижения функции почек. В последнее десятилетие накапливаются данные о том, что уратснижающая терапия может быть эффективным методом замедления прогрессирования почечной недостаточности, опосредованной ГУ и подагрой. При этом основной целью терапии подагры является полное растворение кристаллов уратов, что приводит к излечению болезни, но невозможно без длительного приема уратснижающих препаратов. Вместе с тем лечение подагры при наличии хронического заболевания почек является намного более сложным и сопряжено с необходимостью учитывать потенциальное влияние лекарственных средств на достижение целевых значений уровня мочевой кислоты сыворотки и на функцию почек, а также прогнозировать риск развития нежелательных явлений. В статье представлены практические рекомендации, касающиеся применения уратснижающих препаратов у больных подагрой с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: гиперурикемия; мочевая кислота; хроническая болезнь почек; фебуксостат; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Уратснижающая терапия и функция почек. Современная ревматология. 2023;17(2):109–115.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115

Urate-lowering therapy and kidney function

Eliseev M.S.

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

Chronic hyperuricemia (CH) and gout are independent risk factors for decreased kidney function. In the last decade, evidence was accumulating that urate-lowering therapy may be an effective method of slowing down the progression of CH and gout-mediated renal failure. At the same time, the main goal of gout therapy is the complete resorption of urate crystals, which leads to resolution of the disease, but is impossible without long-term use of urate-lowering drugs. However, the treatment of gout in the presence of chronic kidney disease is much more complex and requires consideration of the potential impact of drugs on targeted serum uric acid level and on renal function, as well as predicting the risk of adverse events.

The article presents practical recommendations regarding the use of urate-lowering drugs in gout patients with chronic kidney disease.

Keywords: hyperuricemia; uric acid; chronic kidney disease; febuxostat; allopurinol.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS. Urate-lowering therapy and kidney function. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):109–115. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115

Основным клиническим результатом хронической гиперурикемии (ГУ) является подагра – воспалительный артрит, характеризующийся образованием кристаллов моноурата натрия в суставах и иных органах и тканях, что приводит к развитию местного и системного воспаления, связанного с активацией аутоиммунитета и синтезом различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ18 и др. [1, 2]. По данным исследования глобального бремени болезней (Global burden of disease) 2017 г., в мире насчитывается более 41 млн взрослых больных подагрой, что более чем в 2 раза больше, чем больных ревматоидным артритом. Менее чем за три десятилетия распространенность подагры удвоилась: с 20,2 млн в 1990 г. до 41,2 млн в 2017 г. Заболеваемость также возросла вдвое: с 3,6 млн до 7,4 млн человек [3]. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) еще более весома: она выявляется у каждого 7-го взрослого в США (примерно 30 млн человек), а среди лиц

пожилого возраста (65–74 лет) – у каждого 5-го мужчины и у каждой 4-й женщины [4], в общей популяции, по данным метаанализов крупных когортных исследований, распространенность ХБП составляет 13,4% и сопоставима в разных странах мира [5]. При этом в США расходы на лечение почечной недостаточности менее чем у 1% населения составляют почти 7% от общего бюджета национальной программы медицинского страхования (Medicare) [4]. Сегодня вклад ХБП в структуру общей смертности благодаря эффективному лечению таких больных не столь велик [6], что связано с широким использованием диализной терапии и успехами трансплантологии. Однако следует учитывать, что наиболее распространенной непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, а ХБП признана фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. По-

этому в официальной статистике случаи смерти пациентов с нарушенной функцией почек могут учитываться как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами.

Подагра, ГУ и ХБП

В настоящее время становится все более очевидным, что с повышением уровня мочевой кислоты (МК) связано не только возникновение подагры, но и риск развития множества иных метаболических нарушений и заболеваний, в том числе ХБП [8]. Систематический обзор и метаанализ эпидемиологических и наблюдательных исследований продемонстрировал, что общая распространенность ХБП (III стадии и выше, соответствующей значениям скорости клубочковой фильтрации — СКФ — <60 мл/мин/1,73 м²) у больных подагрой составляет 24% по сравнению с 8% у больных без подагры [9]. Среди обсуждаемых патогенетических механизмов влияния ГУ на почечную функцию — индуцированное кристаллами уратов и собственно высокими концентрациями МК иммунное воспаление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с исходом в гломерулосклероз, интерстициальный почечный фиброз, дисфункция эндотелия [8, 10]. Интересно, что тофусные массы в мозговом веществе почек у пациентов с подагрой были описаны по данным аутопсии еще в XIX в. [11].

Результаты систематических обзоров и метаанализов наблюдательных исследований показывают, что ГУ связана с развитием как начальных, так и клинически значимых стадий (III и выше) ХБП, вплоть до терминальной, и в целом с прогрессированием почечной дисфункции, наличием альбуминурии и повышением сывороточного уровня креатинина [12, 13]. Наконец, на ключевой вопрос, увеличивает ли подагра риск развития ХБП, и если да, то зависит ли этот риск от других демографических и клинических характеристик, обусловленных подагрой и ХБП (артериальная гипертензия — АГ, — болезни сердечно-сосудистой системы, ожирение и др.), был получен однозначный ответ в крупнейшем исследовании, включавшем 1 699 613 лиц в возрасте 65 лет и старше, из которых у 168 065 развилась ХБП (у 17 903 из них имела подагра). Подагра, независимо от других переменных, была ассоциирована с более высоким риском возникновения ХБП: отношение рисков (ОР) составило 3,05 (95% доверительный интервал, ДИ 2,99–3,10), а использование более объемных моделей практически не влияло на итоговый результат [14]. Важно, что у таких больных сочетание подагры с ХБП ожидаемо ухудшает прогноз, причем вне связи с возрастом. Так, 5-летняя выживаемость больных подагрой с ХБП и без нее существенно различалась как в группе пациентов 55 лет и старше (ОР 1,50; 95% ДИ 1,37–1,65), так и в группе пациентов моложе 55 лет (ОР 1,65; 95% ДИ 1,01–2,71) [15]. В обеих возрастных группах с ХБП обращаемость в органы здравоохранения была большей, а госпитализация отмечалась по крайней мере в 3 раза чаще у пациентов моложе 55 лет и в 1,5 раза чаще у больных 55 лет и старше.

Цель терапии подагры

Основная цель медикаментозного лечения подагры заключается в полном растворении имеющихся отложений уратов и предотвращении образования новых, что позволяет минимизировать риск повторных приступов артрита, повреждения суставов и периартикулярных тканей [16]. В целом

вероятность полного контроля над подагрой максимально высока, а единственным способом достичь этого является длительный прием уратснижающих препаратов, прежде всего ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат), а также урикозуриков либо комбинаций указанных групп препаратов [17].

R.J. Johnson и соавт. [18] приводят три аргумента в пользу того, что снижение уровня МК у пациентов с подагрой может быть особенно полезным при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях. Первый заключается в том, что кристаллы уратов, откладываются не только в суставах, но и в других тканях, преимущественно в собирательных канальцах почек, где они прикрепляются к эпителию и могут вызывать местное воспаление, которое приводит к разрыву стенки канальцев и выходу кристаллов в *интерстиций* с развитием выраженного локального воспаления. Второй — наличие веских доказательств вовлечения кристаллов уратов в атеросклеротический процесс. И третий — указания на возможность участия кристаллов уратов не только в локальном, но и в системном воспалении, способствующем прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению авторов, эти аргументы достаточно весомы, чтобы рекомендовать всем больным подагрой снижение уровня уратов <360 мкмоль/л, независимо от тяжести клинических проявлений, таких как частота приступов артрита или исходный уровень МК сыворотки. Данное мнение, учитывающее негативное влияние ГУ и депонирования кристаллов МК на риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, а также на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, отражено в недавних рекомендациях Французской ассоциации ревматологов, предлагающих назначать уратснижающие препараты всем без исключения пациентам с подагрой сразу после установления диагноза [19].

Несмотря на некоторые несоответствия, в рекомендациях и ACR (American College of Rheumatology), и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), а также в большинстве национальных рекомендаций за максимальный уровень МК сыворотки крови принято значение 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Достижение и поддержание этого уровня практически гарантирует рассасывание кристаллов уратов и, следовательно, развитие стойкой ремиссии у пациентов с подагрой [17, 20]. Как показывает реальная практика, строгое соблюдение алгоритма назначения уратснижающих препаратов позволяет добиться желаемого снижения уровня МК в подавляющем большинстве случаев (92%), причем у большей части пациентов (85%) с исходной неэффективностью аллопуринола и/или наличием противопоказаний к его применению может быть успешным назначение фебуксостата [21].

Роль уратснижающей терапии в профилактике ХБП

Многочисленные данные о связи между ГУ и ХБП позволяют предполагать, что лекарственная коррекция ГУ может быть действенной стратегией для предотвращения развития и/или прогрессирования ХБП. Анализ результатов эпидемиологических, экспериментальных и пилотных клинических исследований в целом подтверждает данную гипотезу [22–28]. Однако в когортном исследовании исходов у пациентов с ХБП (KNOW-CKD), в котором 2042 участника были разделены на квартили на основе уровня МК в сыворотке крови, распространенность прогрессирующей ХБП ожидаемо была выше при высоком уровне МК (ОР 3,590; 95% ДИ 2,546–

5,063 для наивысшего квартиля МК), а уратснижающая терапия не влияла на исход заболевания [29]. Первичная конечная точка (исход) определялась как один или несколько из следующих клинических признаков: начало диализа или трансплантация почки; двукратное повышение исходного уровня креатинина в сыворотке крови или снижение расчетной СКФ на 50% в течение периода наблюдения. В рандомизированном контролируемом исследовании пациенты с ХБП III–IV стадии и высоким риском прогрессирования почечной недостаточности (показатель альбумин/креатинин в моче ≥ 265 или снижение расчетной СКФ не менее чем на 3,0 мл/мин/1,73 м² за прошедший год) без подагры в анамнезе получали аллопуринол (от 100 до 300 мг/сут) или плацебо в течение 104 нед, при этом прием аллопуринола не влиял на прогрессирование заболевания [30]. Подобные результаты приводят и авторы двойного слепого исследования, в котором у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и диабетической болезнью почек начальной/умеренной степени использовался аллопуринол [31].

Неоднозначность результатов может иметь разные причины. Так, S.V. Badve и соавт. [30] и A. Doria и соавт. [31] изучали значимость медикаментозного снижения уровня МК сыворотки как такового, вне связи с ГУ, у большого числа пациентов с нормальным уровнем МК. Оценивалась не столько эффективность терапии, сколько запланированное, а не фактическое лекарственное вмешательство. Так, анализировались все пациенты, которым назначался аллопуринол, без учета тех, кто прекратил терапию из-за развития нежелательных явлений (НЯ) либо плохой приверженности лечению (30% больных). При отборе данных для заключительного мнения об эффективности уратснижающей терапии при ХБП, например при разработке рекомендаций по лечению почечной недостаточности в Австралии и Новой Зеландии [32], акцент делался в том числе на результатах исследований, в которых обсуждалась эффективность уратснижающей терапии у пациентов с исходно нормальной функцией почек. Кроме того, в метаанализе Q. Chen и соавт. [33] обращается внимание на отсутствие влияния терапии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП, но в то же время игнорируются полученные данные о замедлении уменьшения СКФ и снижении АД под влиянием лечения.

Существует несколько возможных объяснений наблюдаемой вариабельности эффективности уратснижающей терапии при ХБП в отдельных клинических исследованиях. Одно из них заключается в том, что уратснижающая терапия не дает постоянного преимущества у всех пациентов с ХБП. Так, если при подагре цель лечения заключается в растворении кристаллов уратов и, как предполагается, в устранении почечных тофусов, которые выявляются в мозговом веществе у 90% пациентов [34] (как это происходит с тофусами в других местах), то при асимптоматической ГУ вероятность наличия кристаллов уратов в почках может быть намного меньшей [18]. Другое объяснение — крайняя неоднородность исследований в отношении изучаемых популяций: разные этнические группы, возраст, стадии ХБП, профиль сопутствующих заболеваний и состояний (включая АГ, СД, ожирение), длительность терапии и дозы препаратов. Кроме того, отличается дизайн исследований, многие из них не являются рандомизированными, а проведение плацебо-контролируемых испытаний при подагре может противоречить этическим нормам.

Имеет значение и конкретное лекарственное средство. Некоторые метаанализы демонстрируют преимущество отдельно взятого препарата, в частности фебуксостата [35, 36]. По данным недавнего метаанализа, ренопротективный эффект был лучшим именно у фебуксостата, а у аллопуринола и пеглотиказы он вовсе отсутствовал [37]. В исследованиях T. Tsuji и соавт. [38], наблюдавших пациентов с ГУ и ХБП IIIb–V стадии на протяжении 2 лет, переход с терапии аллопуринолом на фебуксостат позволял стабилизировать значения СКФ, тогда как в группе продолживших принимать аллопуринол падение СКФ продолжалось. При этом в подавляющем большинстве исследований изучались или сравнивались аллопуринол и фебуксостат, оба препарата доступны в Российской Федерации для лечения подагры.

Аллопуринол

Аллопуринол, появившийся около полувека назад, вплоть до последних двух десятилетий являлся основным, а в большинстве стран мира — единственным доступным препаратом для лечения подагры. Будучи пурином, под действием ксантиноксидазы в организме он метаболизируется до оксипуринола, который, как и аллопуринол, конкурентно ингибирует ту же ксантиноксидазу, блокируя превращение ксантина в гипоксантин и гипоксантина в МК. Период полувыведения аллопуринола — всего 1–2 ч, но у оксипуринола, который выводится преимущественно почками в неизменном виде, он намного больше и зависит от функции почек. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет менее 30 ч, но при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до недели, а при терминальной стадии ХБП (при СКФ <10 мл/мин/1,73 м²) элиминация практически полностью прекращается [39]. При нормальной функции почек аллопуринол можно применять в дозе до 800–900 мг/сут (в зависимости от национального законодательства, в Российской Федерации — 900 мг/сут), тогда как вопрос о максимальной дозе препарата у пациентов с почечной недостаточностью остается открытым. В целом стандартной дозой аллопуринола считается 300 мг/сут. В более высокой дозе препарат в клинической практике назначается редко, но при соблюдении режима постепенной эскалации дозы применение больших доз не ведет к существенному нарастанию числа НЯ, увеличивая вероятность достижения целевого уровня МК [40].

В 1984 г. для снижения риска возможных НЯ было предложено корректировать дозу аллопуринола в соответствии клиренсом креатинина, рассчитанным по формуле Кокрофта–Голта (см. таблицу) [41]. Показано, что представленные в таблице дозы аллопуринола не позволяют достичь целевого уровня МК сыворотки у основной части больных: строгое следование представленной в таблице схеме давало возможность поддерживать сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л у 19% пациентов [42], тогда как использование более высокой дозы — у 38% [43]. В целом титрование дозы до максимально возможной (900 мг/сут) позволяет добиться целевых значений МК сыворотки в 86% случаев.

Принципиальная позиция противников коррекции дозы препарата при почечной недостаточности основана прежде всего на выводах рандомизированного контролируемого исследования. В этом исследовании пациенты в течение года принимали аллопуринол в стандартной дозе, рассчитанной

Поддерживающая доза аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина [41]
Maintenance dose of allopurinol depending on creatinine clearance [41]

Клиренс креатинина	Доза аллопуринола, мг/сут
140	400
120	350
100	300
80	250
60	200
40	150
20	100
10	100 каждые 2 дня
0	100 каждые 3 дня

в соответствии с сывороточным уровнем креатинина, а далее доза постепенно увеличивалась вплоть до достижения сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л. Это привело к 2-кратному возрастанию числа пациентов (с 32 до 69%) с уровнем МК <360 мкмоль/л [44]. Частота НЯ при этом не зависела от суточной дозы аллопуринола. Однако в это исследование было включено небольшое число пациентов с подагрой (n=183), что явно недостаточно для безапелляционных выводов. Кроме того, именно ХБП ассоциируется с риском развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу даже при постепенном титровании дозы [45]. Важно, что вероятность возникновения синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу многократно выше в случае стартового назначения высоких доз в сравнении с постепенным титрованием, но в любом случае начинать лечение надо с дозы 50–100 мг/сут, удваивая ее не быстрее, чем каждые 2 нед [17].

Эту проблему можно решить, если использовать фебуксостат, который, как было показано выше, может иметь преимущества в сравнении с аллопуринолом в отношении влияния как на функцию почек, так и на уровень урикемии.

Фебуксостат

Фебуксостат — непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который представлен в нашей стране в виде таблеток и капсул по 80 мг и 120 мг. Преимуществом фебуксостата является преобладание печеночного метаболизма (около 70%) над почечной элиминацией, что позволило, основываясь на выводах исследований III фазы, активно использовать его у пациентов с подагрой и ХБП сразу после регистрации. У пациентов с исходным уровнем МК в сыворотке >8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и умеренно сниженной функцией почек целевой уровень МК через 3 мес при назначении фебуксостата по 80 мг/сут был достигнут в 44% случаев, по 120 мг/сут — в 45% и по 240 мг/сут — в 60%, тогда как прием низких доз аллопуринола не позволял достичь данной конечной точки ни у одного из испытуемых [46]. Этот результат для разных доз фебуксостата в отношении как эффективности, так и частоты НЯ был сопоставим с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Обобщение данных отдельных работ в рамках систематического обзора

и метаанализа, включавшего 11 исследований и 1137 пациентов, показало, что прием фебуксостата не только ассоциировался со значительным снижением уровня МК в сыворотке, но и позитивно влиял на функцию почек [36]. В целом Δ расчетной СКФ (разница средневзвешенных значений) для применения фебуксостата по сравнению с плацебо составила 2,36 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ -1,62–6,33), и для пациентов с ХБП III–IV стадии разница была статистически значимой (3,66 мл/мин/1,73 м²; 95% ДИ 0,76–6,55). Аналогичные различия в пользу фебуксостата были получены для сывороточного уровня креатинина: разница средневзвешенных значений равнялась -0,14 мкмоль/л (95% ДИ от -0,24 до -0,04) для исследований длительностью 6 мес и более. Таким образом, был сделан вывод о ренопротективном действии фебуксостата у пациентов с ХБП. При этом различий в частоте НЯ, в том числе тяжелых и фатальных, между группами фебуксостата и контроля не было. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании FREED участвовали пожилые больные с риском церебрального, сердечно-сосудистого или почечного заболевания. В это исследование вошло 1070 пациентов с ГУ, которые наблюдались на протяжении 36 мес, 537 из них получали фебуксостат. За первичную конечную точку было принято развитие церебральных, сердечно-сосудистых и почечных событий [47]. Суммарная частота этих исходов в группе фебуксостата оказалась значительно меньше, чем при отсутствии такого лечения (ОР 0,750; 95% ДИ 0,592–0,950), а наиболее частым событием было нарушение функции почек (развитие микроальбуминурии, прогрессирование до явной протеинурии или ухудшение явной протеинурии до ≥ 300 мг/л), которое отмечалось соответственно в 16,2 и 20,5% случаев (ОР 0,745; 95% ДИ 0,562–0,987).

В большинстве сравнительных исследований различных уратснижающих препаратов у пациентов с подагрой и ГУ со сниженной функцией почек также отмечены преимущества фебуксостата по влиянию на уровень урикемии и показатели почечной функции [36, 48, 49]. Недавнее крупное наблюдательное исследование (n=6057) показало, что у пациентов с преддиализной ХБП V стадии с сопутствующей подагрой или ГУ риск прогрессирования до диализа при использовании фебуксостата был ниже, чем при назначении аллопуринола: 42,01 и 69,57% соответственно (p<0,0001) [50].

Есть данные, что эффективность и безопасность фебуксостата сохраняются и при значительном снижении СКФ (до 15 мл/мин/1,73 м²), т. е. вплоть до терминальной стадии ХБП [51–53]. Недавнее исследование, в котором была проведена стратификация пациентов с подагрой в зависимости от исходной функции почек, продемонстрировало сопоставимую вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при назначении фебуксостата по 80–120 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек и разными стадиями ХБП, вплоть до терминальной. Так, при 0–I стадии целевой уровень МК сыворотки зафиксирован у 83%, при II стадии — у 89%, при III стадии — у 82% и при IV стадии — у 81% [54]. Средние значения СКФ относительно исходных к концу исследования увеличились во всех группах, но значимые различия зарегистрированы лишь у пациентов с 0–I стадией ХБП (101,3 $\pm$ 18,1 и 102,8 $\pm$ 28,6 мл/мин/1,73 м²) после 6 мес терапии (p=0,002). Наличие СД 2-го типа не влияло на эффективность терапии фебуксостатом, а частота НЯ в группах не различалась и не нарастала при увеличении дозы препарата с 80 до 120 мг/сут.

Таким образом, представляется обоснованным назначение препарата в стартовой дозе 80 мг/сут, а при необходимости для достижения целевого уровня МК можно увеличивать суточную дозу до 120 мг/сут [21]. Использование фебуксостата также целесообразно в случаях возникновения тяжелых нежелательных реакций на аллопуринол, прежде всего токсико-аллергических, так как вероятность перекрестной аллергической реакции при его приеме невысока [55], а также при недостаточной эффективности аллопуринола, когда терапия аллопуринолом не приводит к достижению целевого уровня МК. В небольшом исследовании установлено, что у молодых и пожилых пациентов фебуксостат имеет одинаковый профиль безопасности, не зависящий от сопутствующих заболеваний [56].

В Российской Федерации фебуксостат представлен в виде таблеток и капсул по 80 мг и 120 мг. Капсулированная форма фебуксостата (Подагтель) полностью биоэквивалентна оригинальному препарату и имеет высокий профиль безопасности, что делает ее ожидаемо эффективной при практическом применении [57]. Отсутствие вспомогательных веществ, отличные органолептические свойства, легкость проглатывания способствуют хорошей биодоступности и

лучшей приверженности лечению. Очень часто применение в повседневной практике новых эффективных препаратов ограничено из-за их высокой стоимости. На сегодня самым доступным препаратом фебуксостата в России является Подагтель, благодаря чему открываются широкие возможности для его использования в терапии подагры [58].

Заключение

Таким образом, уратснижающую терапию у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек следует рассматривать не только как возможность полного избавления от мучительных приступов артрита, но и как действенный способ замедлить прогрессирование ХБП. Важно помнить, что наличие ХБП диктует необходимость выбора препарата, позволяющего с высокой долей вероятности одновременно решить и первую, и вторую задачу. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что наиболее эффективным в замедлении прогрессирования ХБП уратснижающим препаратом является фебуксостат, дозу которого не нужно адаптировать к значению СКФ, при этом безопасность и эффективность терапии сохраняются вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov;13(11):639-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155.
2. Рамеев ВВ, Елисеев МС, Моисеев СВ. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):28-33. [Rameev VV, Eliseev MS, Moiseev SV. The concept of auto-inflammation in the genesis of gout and hyperuricemia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019;28(2):28-33. (In Russ.)].
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
4. World Kidney Day: Chronic Kidney Disease. 2015; <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. eCollection 2016.
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
8. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018; 12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(1):60-5. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-60-65
9. Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct;42(2):166-78. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.013.
10. Xiao J, Zhang XL, Fu C, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med*. 2015 May;35(5):1347-54. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148.
11. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960 Dec;39:405-67.
12. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122.
13. Li YL, Wang L, Li J, et al. The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011 Jul;50(7):555-61.
14. Singh JA, Cleveland JD. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. *BMC Nephrol*. 2019 Mar 15;20(1):93. doi: 10.1186/s12882-019-1274-5.
15. Jaffe DH, Klein AB, Benis A, et al. Incident gout and chronic Kidney Disease: healthcare utilization and survival. *BMC Rheumatol*. 2019 Mar 19;3:11. doi: 10.1186/s41927-019-0060-0. eCollection 2019.
16. Dalbeth N, Stamp LK, Taylor WJ. What is remission in gout and how should we measure it? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1007-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa853.
17. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-9. [Eliseev MS. Updated EULAR recommendations for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):600-9. (In Russ.)].
18. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanasa MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec 5;8(2):229-39. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.016.
19. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, et al. 2020 recommendations from the French So-

- ciety of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):395-404. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002. Epub 2020 May 15.
20. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129-33.
- [Eliseev MS. Recommendations of the American College of Rheumatology (2020) on the management of patients with gout: what's new and what's controversial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):129-33. (In Russ.)].
21. 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.
22. Sato Y, Feig DI, Stack AG, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):767-75. doi: 10.1038/s41581-019-0174-z. Epub 2019 Jul 11.
23. Bonino B, Leoncini G, Russo E, et al. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol*. 2020 Aug;33(4):715-24. doi: 10.1007/s40620-020-00702-7. Epub 2020 Jan 13.
24. Trevino-Becerra A. Uric acid: the unknown uremic toxin. *Contrib Nephrol*. 2018;192:25-33. doi: 10.1159/000484275. Epub 2018 Jan 23.
25. Zhu P, Liu Y, Han L, et al. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100801. doi: 10.1371/journal.pone.0100801.
26. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2221-8. doi: 10.1093/ndt/gft029.
27. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2888-97. doi: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0.
28. Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, et al. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Aug;297(2):F481-8. doi: 10.1152/ajprenal.00092.2009.
29. Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep*. 2019 Apr 30;9(1):6681. doi: 10.1038/s41598-019-43241-3.
30. Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, et al; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2504-13. doi: 10.1056/NEJMoA1915833.
31. Doria A, Galecki AT, Spino et al; PERL Study Group. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2493-503. doi: 10.1056/NEJMoA1916624.
32. Stanley IK, Phoon RKS, Toussaint ND, et al; CARI Guidelines Steering Committee. Caring for Australians and New Zealanders With Kidney Impairment Guidelines: Rapid Development of Urate Lowering Therapy Guidelines for People With CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Oct 5;7(12):2563-74. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.024.
33. Chen Q, Wang Z, Zhou J, et al. Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov 6;15(11):1576-86. doi: 10.2215/CJN.05190420. Epub 2020 Oct 14.
34. Brown J, Mallory GK. Renal changes in gout. *N Engl J Med*. 1950 Aug 31;243(9):325-9. doi: 10.1056/NEJM195008312430901.
35. Zheng Y, Sun J. Febuxostat Improves Uric Acid Levels and Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia: A Meta-Analysis. *Appl Bionics Biomech*. 2022 Jul 8;2022:9704862. doi: 10.1155/2022/9704862.
36. Lin TC, Hung LY, Chen YC, et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.00000000000016311.
37. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):911-9. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5.
38. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1300-8. doi: 10.1007/s10157-018-1580-4. Epub 2018 Apr 26.
39. Murrell GA, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet*. 1986 Sep-Oct;11(5):343-53. doi: 10.2165/00003088-198611050-00001.
40. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005. Epub 2015 May 21.
41. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47-56. doi: 10.1016/0002-9343(84)90743-5.
42. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». Русский медицинский журнал. 2022;(6):17-22.
- [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. An open 6-month study of the effectiveness of titration of the dose of allopurinol in patients with gout as part of the "treatment to goal" strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;(6):17-22. (In Russ.)].
43. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1646-50.
44. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2065-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873.
45. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ*. 2019 Sep 30;191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/cmaj.190339.
46. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
47. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevalence Study. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1778-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
48. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Oct 31;22(12):102. doi: 10.1007/s1906-020-01116-3.
49. Елисеев МС. Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(17):16-20.
- [Eliseev MS. Effect of allopurinol and febuxostat on renal function in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(17):16-20. (In Russ.)].
50. Hsu YO, Wu IW, Chang SH, et al. Comparative Renoprotective Effect of Febuxostat and Allopurinol in Predialysis Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients: A Nationwide Database Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May;107(5):1159-69. doi: 10.1002/cpt.1697.
51. Quilis N, Andrijs M, Gil S, et al. Febuxostat for Patients With Gout and Severe Chro-

nic Kidney Disease: Which Is the Appropriate Dosage? *Arthritis Rheumatol.* 2016 Oct;68(10):2563-4. doi: 10.1002/art.39769.

52. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017 Oct;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.

53. Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68(8):2035-43. doi: 10.1002/art.39654.

54. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в за-

висимости от функции почек. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-7.

[Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2022;6(3):140-7. (In Russ.)].

55. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1957-9. doi: 10.3899/jrheum.110092.

56. Becker MA, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects.

Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011 Dec;30(12):1011-7. doi: 10.1080/15257770.2011.603715.

57. 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

58. Cole G. Evaluating development and production costs: tablets versus capsules. *Pharmaceutical technology Europe.* 1998;(5):17-26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2023/03.03.2023/05.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и multimorbidity (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» №1021051403074-2.

Статья спонсируется компанией АО «АКРИХИН». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article 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)” №1021051403074-2.

The article is sponsored by AKRIKHIN. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Ревматоидный артрит: исторические аспекты

Щендригин И.Н.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}¹ООО «Центр ответственной ревматологии “Индукция”», Ставрополь; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 355029, Ставрополь, ул. Ленина, 417/3; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В историческом очерке представлены основные этапы развития научных представлений о ревматоидном артрите, начиная с середины XIX в. и до середины XX в., сведения об изучении его характерных клинических и инструментальных признаков, диагностических критериев, методов лекарственной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; исторический обзор; ревматоидный фактор; глюкокортикоиды.

Контакты: Иван Николаевич Щендригин; rhstav@yandex.ru.

Для ссылки: Щендригин И.Н., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит: исторические аспекты. Современная ревматология. 2023;17(2): 116–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-116-124

*Rheumatoid arthritis: historical aspects*Shchedrigin I.N.¹, Lila A.M.^{2,3}¹LLC Center for Responsible Rheumatology “Induction”, Stavropol; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow¹417/3, Lenina Street, Stavropol 355029, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The historical essay presents the main stages in the development of scientific views on rheumatoid arthritis, starting from the middle of the 19th century and until the middle of the 20th century, history of research of its characteristic clinical and instrumental signs, diagnostic criteria, methods of drug therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; historical overview; rheumatoid factor; glucocorticoids.

Contact: Ivan Nikolaevich Shchedrigin; rhstav@yandex.ru

For reference: Shchedrigin I.N., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: historical aspects. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):116–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-116-124

«Не зная прошлого, невозможно понять подлинный смысл настоящего и цели будущего».
А.М. Горький

Среди заболеваний, характеризующихся поражением суставов, одна нозологическая форма заслуживает особого рассмотрения — ревматоидный артрит (РА). В настоящее время существует огромное число руководств, монографий, учебных пособий и других научных публикаций, посвященных вопросам диагностики и лечения РА. В данной статье нам хотелось бы остановиться на исторических аспектах изучения РА и тем самым воздать дань уважения выдающимся ученым прошлого, которые внесли неоценимый вклад в развитие учения о РА, а также попытаться проследить эволюцию взглядов на природу этого заболевания.

Представления ученых и клиницистов о природе и методах лечения большинства болезней внутренних органов непрерывно развиваются. Ряд болезней, которые преобладали в клинической практике в первой половине прошлого века, например ревматизм (острая ревматическая лихорадка), сейчас встречаются крайне редко, вместе с тем

другие патологии, такие как ВИЧ-инфекция, COVID-19, возникли и заняли важное место в клинической практике в последнее время. Поскольку наши взгляды на прошлое постоянно меняются, современные идеи могут придать иной оттенок хорошо знакомой проблеме. Свою задачу мы видим в попытке еще раз взглянуть на эволюцию представлений о РА.

К истории изучения РА обращались многие известные ревматологи, среди них С.Л. Short [1] и Е.Г. Вуатерс [2]. Г.О. Storey и соавт. проанализировали ранние случаи этого заболевания, описанные в Великобритании до 1876 г. [3]. Название «ревматоидный артрит» было предложено А.В. Garrod в конце 1850-х гг. [4]. Естественно, что многие пациенты с РА были описаны до того, как у болезни появилось «имя». Мы же попытаемся в общих чертах представить период от 1860-х гг. до наших дней. Решить, когда заканчиваются исторические времена в изучении РА и начинается совре-

менный этап, — непростая задача. Завершением исторического этапа можно считать конец 1950-х гг., поскольку в течение этого десятилетия были разработаны первые диагностические критерии РА. К 1960-м гг. было достигнуто общее согласие относительно названия РА, его распространенности в популяции, ключевых клинических признаков, общих вариантов и результатов лечения. Поэтому 1960 г., на наш взгляд, является определяющим для завершения описания исторического этапа в изучении РА.

«Имена» ревматоидного артрита: хронология

А.В. Garrod был одним из лидеров в области внутренней медицины Лондона Викторианской эпохи. Основным предметом его исследований являлась подагра. Клинический опыт, приобретенный А.В. Garrod в 40-х гг. XIX в. в Университетском госпитале, позволил определить мочевую кислоту как ключевой фактор развития этого заболевания [5]. Позже А.В. Garrod станет ведущим интернистом Лондона, в 1887 г. он будет посвящен в рыцари, а в 1890 г. назначен экстраординарным врачом королевы Виктории. В то время подагра была жизненно важной проблемой для состоятельных людей Лондона из-за высокого содержания сахара в традиционных продуктах питания, а также существующей практики хранения марочных вин в таре, в состав которой входил свинец [6].

Был ли А.В. Garrod первым, кто использовал термин «ревматоидный артрит»? Остаются сомнения. Тем не менее мы будем придерживаться существующей точки зрения, согласно которой именно он был автором данной дефиниции. Как указывал L.C. Parish [7], этот термин впервые появляется в записной книжке А.В. Garrod в 1858 г., что впоследствии было подтверждено его сыном [8]. А.В. Garrod писал: «...я не хочу множить количества новых названий, но не могу не желать, чтобы было найдено название для этой болезни, не поддерживающее связи ни с подагрой, ни с ревматизмом». В следующем году он использовал термин «ревматоидный артрит» в своей статье: «...возможно, название «ревматоидный артрит» отвечало требованиям описания болезни, подразумевающей воспалительное поражение сустава, по некоторым признакам сходное с ревматизмом, но существенно отличающееся от него» [4].

Следует отметить, что в те времена для описания РА использовались разные названия, в частности «ревматическая подагра» или «хронический ревматизм». Хотя термину «ревматоидный артрит» потребовалось несколько десятилетий, чтобы стать общепринятым, пациенты, которых наблюдал А.В. Garrod, по-видимому, страдали тем же недугом, который в настоящее время является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов.

Как следует из исторического обзора K.J. Fraser [9], впервые подробное описание РА было выполнено в больнице Питье-Сальпетриер в Париже — приюте и лечебнице для пациентов с неизлечимыми заболеваниями. Первый документально подтвержденный случай РА был приведен в 1800 г. в докторской диссертации А.-J. Landre-Beauvais. Итогом наблюдений за группой пациентов, находившихся в этой больнице, явился анализ 41 случая РА, представленный в докторской диссертации Charcot, который отметил, что заболевание выявлялось в 5% всех патологоанатомических вскрытий. Он подчеркнул волнообразное течение РА с ремиссиями и обострениями, а также проиллюстрировал свой труд изображениями типичной для РА деформации кисти.

В литературе, опубликованной после 1880 г., довольно часто встречаются описания заболеваний, напоминающих РА. G.O. Storey и соавт. [3] отмечают, что в те годы в больницы Старой Англии госпитализировали не так много пациентов с ревматическими заболеваниями и только в последней декаде XIX в. (в 1894 и 1895 гг.) появились формулировки диагнозов, указывающие на наличие у пациентов РА. Согласно данным многочисленных исследователей, это заболевание получило известность в Западной Европе только после 1800 г., однако некоторые авторы придерживаются другой точки зрения [10].

Любопытным подходом к изучению «прошлого» РА является исследование живописи того периода. Так, J. Dequeker [11] оценил состояние кистей рук персонажей на картинах представителей фламандской школы, написанных до 1700 г. Он предположил, что на пяти полотнах были изображены кисти с изменениями, характерными для РА. Однако J. Dequeker не нашел примеров РА на картинах художников итальянского Возрождения, что объяснял их меньшей детализированностью. Вместе с тем на известных полотнах Сандро Боттичелли «Рождение Венеры» (1486) и «Венера и Марс» (1487) мы можем наблюдать кисти и стопы персонажей с характерными изменениями. Несколько лет спустя J. Dequeker [12, 13] обнаружил еще две картины, которые, по его мнению, демонстрировали признаки РА (рис. 1–4). В ряде исследований было высказано предположение, что величайший мастер европейского барокко Питер Пауль Рубенс не только часто изображал руки с признаками РА, но и сам страдал этим заболеванием [14, 15].

Одним из методов изучения событий прошлого является палеопатология — наука о патологических изменениях растительных и животных организмов, обитавших на Земле в отдаленные времена. R.J. Woods и B.M. Rothschild [16, 17] представили подробный отчет о человеческих останках с признаками РА. Их наиболее детальное исследование включало описание 84 скелетов взрослых людей позднелазарического культурного периода (530–490 гг. до н. э.), найденных на побережье реки Теннесси в Северной Америке [18]. В костях были обнаружены патологические изменения, схожие с таковыми при РА и не несущие признаков, характерных для спондилоартритов. В последующем, основываясь на материалах изучения большого количества останков из разных мест, авторы предположили, что в древности РА был локализован в определенном географическом регионе [19]. Они не установили признаков РА в 63 археологических находках в окружающей первоначальную зону поисков местности, а также в районе пяти памятников Старого Света. Авторы также высказали предположение о развитии РА вследствие инфекции или аллергии.

Другие эксперты придерживались иной точки зрения. В частности, W.W. Buchanan [20] считал убедительной гипотезу о распространении РА в Новом Свете, а I. Leden и C. Arcini [21] указывали, что следы его существования в каменном веке найдены на территории современных Дании и Швеции, а также в период Древнего Рима и Средневековья в других частях Европы. P. Dierpe и соавт. [22] подчеркивали трудности диагностики РА по человеческим останкам, в то время как любой специалист может дать обоснованное заключение о пациенте, которого он осматривает. Проблема заключается в сложности интерпретации результатов, содержащихся в отчетах о РА в древности.



Рис. 1. Боттичелли Сандро: Рождение Венеры, 1486 г. Флоренция, галерея Уффици. Можно видеть атрофию межкостных мышц, деформацию плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов. Здесь и на рис. 2: стрелками показана припухлость в области голеностопного сустава и измененная кисть

Fig. 1. Sandro Botticelli: The Birth of Venus, 1486 Florence, Uffizi Gallery. You can see atrophy of the interosseous muscles, deformation of the metatarsophalangeal and proximal interphalangeal joints. Here and in Fig. 2 arrows show swelling in the ankle joint and hand deformity

Ревматоидный артрит в конце XIX–XX в.

В викторианскую эпоху у врачей оставались значительные сомнения в том, какие именно пациенты страдают РА. Так, в 1880 г. W.M. Ord [23] писал о существовании множества синонимов РА. Он предположил, что РА — это стойкое или прогрессирующее воспаление одного или нескольких суставов, которое не является ревматическим, подагрическим или «золотушным», приводящее к атрофическим изменениям в суставных хрящах, а также к гипертрофическим изменениям в синовиальной оболочке и прилегающих к ней надкостнице и хряще. Клиницистам того времени далеко не всегда удавалось дифференцировать РА от ревматической лихорадки или урогенных артритов [24].

A.B. Garrad [25] был убежден, что РА возникает из-за изменений в центральной нервной системе. При анализе 500 случаев заболевания он отметил гипотрофию мышц, снижение сухожильных рефлексов и чувствительности, однако признаки РА имелись не у всех пациентов.

К 1890-м гг. описания РА стали более приближенными к современным. Так, A.B. Brabason [26], который работал в

Королевской бальнеологической больнице в Бате (Англия), сообщил о 100 случаях РА с полиартикулярным поражением кистей и стоп, которые наблюдались преимущественно у женщин.

В первой половине XX в. еще сохранялась неопределенность в отношении того, как классифицировать РА. В 1935 г. и позже эксперты включали ряд инфекционных артропатий и болезнь Стилла у детей в группу РА [27]. Следовательно, даже при проведении крупных исследований с участием 1000 пациентов с хроническим артритом, о которых в 1945 г. сообщили E. Fletcher и E. Lewis-Faning [28], трудно было определить, сколько из этих пациентов соответствовало бы современным критериям РА.

Вместе с тем в первые три десятилетия XX в. были установлены два ключевых клинических признака РА. Первым из них был характер рентгенологических изменений. Так, в 1912 г. R. Morton [29] указал на наличие сужения суставных щелей и эрозий суставов кистей при РА. В статье, появившейся в «Британском медицинском журнале», он описал «эрозии суставных концов фаланг», отметив при этом, что «...эти эрозии могут присутствовать при остеоартрите, но общее правило остается в силе...» (эрозии — признак РА). К 1930-м гг. было доказано рентгенологическое прогрессирование РА [30], а к 1940-м гг. появились предположения о возможно обратимом характере рентгенологических изменений [31].

Вторым признаком было выявление ревматоидных узелков. В 1930 г. M.H. Dawson и R.H. Boots [32] представили их подробную характеристику

и гистологический анализ, совпадающий с современными представлениями. В клинической практике этих авторов ревматоидные узелки встречались почти у 20% пациентов.

К концу 1940-х гг. клиническое течение РА было уже хорошо описано, и это описание в целом совпадало с нашим нынешним пониманием данного заболевания. Так, в 1948 г. C.L. Short и W. Bauer [33] сообщили о 300 случаях РА у пациентов, госпитализированных в Массачусетский госпиталь в 1930–1936 гг. На фоне стандартной (для того времени) терапии у 53% пациентов наступило улучшение, а у 15% — ремиссия. Было отмечено, что ремиссия наблюдалась у 37% больных в течение первого года заболевания и только у 5% больных с более длительным анамнезом РА, а обострение после первоначального улучшения развилось у 46% пациентов. Позже, в 1957 г., была опубликована монография C.L. Short и соавт. [34] с более подробной характеристикой пациентов, в которой были выделены исходные благоприятные прогностические факторы, включая мужской пол, возраст до 40 лет, небольшую длительность симптомов и первоначальное

одностороннее поражение суставов. В 1964 г. С. L. Short [35] опубликовал интересное примечание к этой серии случаев. Он отметил, что у 23 (9%) из 250 наблюдавшихся пациентов была достигнута устойчивая клиническая ремиссия, продолжавшаяся в среднем 22 года, хотя они получали только стандартное поддерживающее лечение; у 17 из них начало артрита было острым, у 6 — постепенным.

Другое крупное обсервационное исследование было проведено J. J. Duthie и соавт. [36–38], которые проанализировали истории болезни 307 пациентов, поступивших в ревматологическое отделение больницы в Эдинбурге с 1948 по 1951 г. в связи с активным заболеванием или суставными деформациями, требующими коррекции. Согласно полученным данным, у 60% больных первоначально наступило улучшение, у 16% заболевание прогрессировало быстро, у 39% — медленно, у 44% наблюдались эпизодические ремиссии и обострения. В итоговом отчете, опубликованном в 1964 г., были приведены ретроспективные данные (наблюдение в течение 9 лет): 32 больных покинули Шотландию или контакт с ними был потерян, 75 умерли, у 77 развилась тяжелая инвалидизация (более половины всех больных!), и только 15% избежали стойкой утраты трудоспособности.

В 1962 г. С. Ragan и E. Farrington [39] опубликовали данные ретроспективного анализа течения РА у 500 пациентов добровольных больниц Нью-Йорка, у которых заболевание было диагностировано по крайней мере двумя врачами. Пациенты наблюдались в течение 16 лет. При первом осмотре только 18% из них были инвалидами средней или тяжелой степени, но через 16 лет эта доля увеличилась до 55%.

После выявления ревматоидного фактора (РФ) его внедрение в диагностику РА происходило постепенно, на протяжении почти 30 лет. В 1961 г. С. Ragan [40], ретроспективно проанализировав сущность серопозитивности по РФ, высказал мнение об инфекционной этиологии РА. По мнению R. L. Cecil и соавт. [41], одной из причин развития РА могла быть стрептококковая инфекция, аналогично ревматической лихорадке, хотя в конечном счете авторы от этой точки зрения отказались. Тем не менее стало понятно, что сыворотка крови пациентов с РА может агглютинировать определенные штаммы стрептококков.

Следующим шагом было исследование E. Waaler [42], который обнаружил, что сыворотка крови пациента с РА ингибировала гемолиз эритроцитов барана, а также вызывала их заметную агглютинацию. Это исследование было

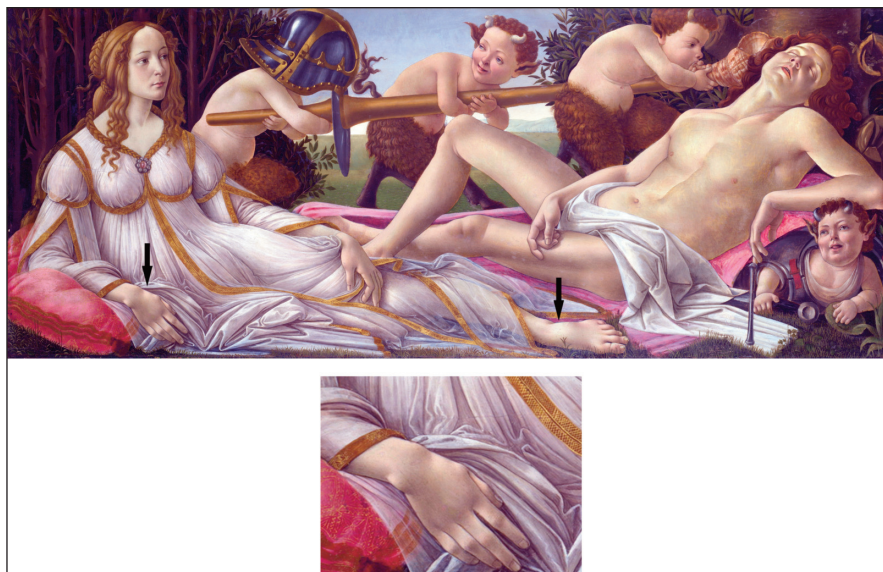


Рис. 2. Боттичелли Сандро: Венера и Марс, 1487 г. Флоренция, галерея Уффици. Наблюдаются атрофия межкостных мышц, деформация плюснефаланговых, проксимальных межфаланговых и лучезапястного суставов

Fig. 2. Sandro Botticelli: Venus and Mars, 1487 Florence, Uffizi Gallery. There is atrophy of the interosseous muscles, deformation of the metatarsophalangeal, proximal interphalangeal and wrist joints

опубликовано в 1940 г., однако его результаты не привлекли должного внимания, возможно, из-за царившего в тот год в науке потрясения в связи началом Второй мировой войны.

В конце 1940-х гг. лаборантка, работавшая под руководством профессора N. M. Rose в Колумбийском университете, проводила исследования с риккетсиями. Во время работы она получила заражение и на этапе выздоровления использовала собственную сыворотку в тестах для диагностики риккетсиоза. Оказалось, что ее сыворотка крови агглютинировала сенсibilизированные эритроциты барана. Поскольку эта сотрудница также страдала РА, было принято во внимание, что агглютинация могла быть вызвана ревматической патологией. Последующие исследования показали, что сыворотка многих па-



Рис. 3. Неизвестный художник: Испытание св. Антония, конец XV — начало XVI в. Эскориаль, Мадрид. Видна деформация лучезапястного сустава (стрелка)

Fig. 3. Unknown artist: Temptation of St. Anthony, late 15th — early 16th century. Escorial, Madrid. Visible deformity of the wrist joint (arrow)



Рис. 4. Якоб Джорданс: *Семья художника*, 1621 г. Прадо, Мадрид.
Отмечается деформация пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов

Fig. 4. Jacob Jordans: *The artist's family*, 1621 Prado, Madrid.
Deformation of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints

рена в клиническую практику разработанная им методика определения РФ (латекс-тест в модификации Сперанского), что позволило на ближайшие 15 лет обеспечить лабораторные учреждения нашей страны латекс-реагентом.

Постоянное увеличение объема объективной информации о РА настоятельно требовало разработки его диагностических признаков. Это продемонстрировали и данные североамериканского опроса пациентов, страдавших артритом, который был проведен в Питтсбурге [47]. Было опрошено 10 тыс. человек и выявлено 372 пациента, у которых имелось ревматическое заболевание, но только каждый 8-й из них соответствовал «классическому» описанию ревматической патологии. Авторы сделали вывод о необходимости создания согласованных диагностических (классификационных) критериев РА.

На следующий год после этой публикации, в 1956 г., комитет American College of Rheumatology (ACR) предло-

жила диагностические критерии РА [48], которые были основаны на клиническом опыте членов коллегии, результатах питтсбургского опроса и анализе 332 случаев, представленных специалистами из 19 американских центров. Были согласованы 11 критериев и список из 19 исключений. РА считался «определенным», если пациент соответствовал не менее 5 критериям и имел симптомы поражения суставов в течение 6 нед, и «вероятным», если пациент соответствовал не менее 3 критериям, а продолжительность суставных симптомов составляла не менее 4 нед.

Существовали также две ранние модификации тестов для определения РФ. Так, G. Heller и соавт. [44] использовали человеческий гамма-глобулин для сенсибилизации эритроцитов барана, а С.М. Plotz и J.M. Singer [45] применили вместо эритроцитов частицы латекса. При использовании латекс-теста положительные результаты определялись у 71% пациентов с РА, т. е. данный метод был потенциально более чувствительным, чем тест агглютинации эритроцитов барана.

В течение следующего десятилетия определение РФ с использованием ранее указанных методик в различных модификациях стало рутинным. Многочисленные публикации свидетельствовали о том, что серопозитивность по РФ наблюдалась у 70–90% пациентов с РА. Вместе с тем положительные результаты были отмечены менее чем у 5% пациентов с другой патологией, включая системную красную волчанку (СКВ) с поражением суставов, остеоартрит и т. д. [46]. Хотя природа РФ, его роль в патогенезе РА, а также связь с другими заболеваниями оставались не до конца изученными, реакция Waaler–Rose и латекс-тест для определения РФ стали общепринятыми в широкой клинической практике.

Важно отметить, что профессор А.И. Сперанский, в 1975–2000 гг. заместитель директора Института ревматизма АМН СССР (затем Институт ревматологии РАМН, ныне ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»), руководитель лаборатории клинической иммунологии, являлся экспертом проводимых в нашей стране под эгидой ВОЗ исследований по воспроизводимости и стандартизации РФ с использованием реакции Waaler–Rose. На основании результатов этой работы в 1972 г. приказом Министерства здравоохранения СССР была утверждена и внед-

жена в клиническую практику разработанная им методика определения РФ (латекс-тест в модификации Сперанского), что позволило на ближайшие 15 лет обеспечить лабораторные учреждения нашей страны латекс-реагентом.

После уточнения клинических особенностей РА возрос интерес к изучению его эпидемиологии. Работа в этом направлении началась еще в 40-х гг. XX в., но эпидемиологические исследования РА посредством подворных обходов стали более активно проводиться только в 1950-х гг. Так, масштабное эпидемиологическое исследование проходило в городе Ли на севере Англии (графство Большой Манчестер). J.H. Kellgren и соавт. [49] изучили информацию о 3515 лицах мужского и женского пола в возрасте старше 15 лет, которые были опрошены социальными работниками в течение 1949 и 1950 гг. Более 1400 жителей предъявляли суставные жалобы,

и 1309 в последующем были обследованы. Согласно полученным данным, 34% женщин и 31% мужчин имели ревматические симптомы в предыдущие 5 лет, у 109 из них диагностирован РА, подавляющее большинство этих пациентов были старше 50 лет.

Аналогичная публикация о результатах обследования населения в Нидерландах была представлена в 1954 г. J.J. de Bleecort [50]. Автор проанализировал данные 3378 лиц старше 14 лет из четырех деревень на севере Нидерландов и обнаружил ревматические проблемы у 621 (18%) из них, при этом РА диагностирован у 32 (0,8%). Методы диагностики РА в статье подробно не приводятся.

Спустя 2 года была опубликована работа J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [51], включавшая данные обследования 537 жителей города Ли (Великобритания) 50–59 лет, у которых были выявлены суставные симптомы, с подробной характеристикой клинико-лабораторных и рентгенологических показателей у 350 из них. При повторном обследовании через 5 лет клинические признаки «тяжелого РА», характеризовавшегося костными эрозиями на рентгенограммах и серопозитивностью по РФ, наблюдались у 1,5% мужчин и 3% женщин.

В другом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Северной Англии, описывались пациенты с «доброкачественным» полиартритом [52]. Из 745 опрошенных полиартрит в прошлом имелся у 5% мужчин и 7% женщин. Авторы сделали вывод о том, что «доброкачественный» полиартрит встречается гораздо чаще, чем тяжелый РА.

Североамериканское эпидемиологическое исследование, которое проходило в Питтсбурге, включало стратифицированную случайную выборку из 798 человек старше 14 лет (89% пациентов были опрошены и 60% обследованы) [53]. Это было первое исследование, в котором использовались согласованные критерии ACR для выявления «определенного» или «вероятного» РА. Было показано, что 2,7% населения старше 14 лет страдало этими вариантами РА, еще у 11% лиц был установлен «возможный» РА. Кроме того, были выявлены заметные гендерные различия: «определенный» или «вероятный» РА имелся у 4,7% женщин и только у 0,6% мужчин.

Ревматоидный артрит: терапевтические аспекты

Лечение больных РА в конце XIX в. включало в основном диету и физиотерапевтические процедуры: гидротерапию, гальванические ванны, сухой массаж и др. [54]. В 1909 г. R. Jones [55] указал на потенциально важную роль хирургических методов в лечении РА. Вместе с тем симптоматическая медикаментозная терапия ревматических заболеваний салицилатами, а затем и аспирином разрабатывалась с 1870-х гг. [56, 57]. Эти лекарственные средства продолжали широко использоваться и в середине XX столетия [58]. Следует подчеркнуть, что в имеющихся исторических отчетах не всегда проводилось четкое различие между ревматической лихорадкой, РА и другими формами артрита, а наиболее употребимым был термин «острый ревматизм». К 1960 г. для контроля боли при РА стали применяться и другие лекарственные средства, включая фенилбутазон, парацетамол, кодеин, хотя аспирин сохранял важное место в лечении РА [59].

Во второй половине 1920-х гг. во Франции J. Forestier [60] предложил использовать для лечения РА инъекции

препаратов золота, и к 1934 г. это лечение получили уже более 500 пациентов. Обоснованием для такой терапии явилось то, что соли золота оказались эффективными при туберкулезе, а РА, как считалось, имел с ним некоторое этиопатогенетическое сходство (предполагалась инфекционная природа РА). J. Forestier описал преимущества еженедельных внутримышечных инъекций миокрызина у больных РА: уменьшение боли, отечности суставов и снижение СОЭ. Он также отметил и возможные побочные эффекты при использовании солей золота со стороны почек, кожи и желудочно-кишечного тракта.

В последующем было проведено множество наблюдательных исследований с включением пациентов из Англии и Северной Америки [61, 62], в которых авторы обращали внимание на токсичность препаратов золота, в том числе серьезные гематологические побочные эффекты, их относительную эффективность, но также и на особые преимущества, наблюдаемые у пациентов с ранними стадиями заболевания. За серией случаев последовали два исследования, сравнивавших инъекции солей золота с неактивной терапией (группа контроля). О результатах первого исследования, в ходе которого 110 пациентов получали лечение и затем наблюдались в течение 12 мес, сообщил T.N. Fraser [63] в 1945 г. Во втором исследовании (Empire Rheumatism Council) [64] приняли участие уже 200 пациентов, которых наблюдали в течение 18 мес. Оба исследования предоставили доказательства того, что инъекции препаратов золота были более эффективными, чем неактивная терапия, но одновременно вызывали и больше побочных эффектов. Они ознаменовали эпоху, когда инъекции препаратов золота начали широко использоваться в клинической практике, хотя по-прежнему существовали опасения из-за их потенциальной токсичности. Следует отметить, что в те годы не все ревматологи использовали инъекции препаратов золота, однако в последующем на несколько десятилетий они заняли прочное место в качестве компонента стандартной терапии РА.

В 1950-х гг. были проведены предварительные исследования трех других болезней-модифицирующих препаратов — метотрексата [65], хлорохина [66] и сульфасалазина [67]. Препарат-предшественник метотрексата — аминоптерин — был впервые назначен 6 пациентам в виде ежедневного приема курсом на 21 день [65]. У большинства пациентов наблюдалось улучшение, которое сохранялось некоторое время и после прекращения лечения. Также были получены данные об улучшении состояния у одного больного с сопутствующим псориазом. Однако, несмотря на появившийся интерес к применению аминоптерина, а затем и метотрексата, прошло несколько десятилетий, прежде чем препарат начал широко назначаться при РА.

Применение противомаларийных препаратов при РА последовало за более ранними сообщениями об их эффективности при СКВ. Первым препаратом из этой группы был мепакрин, однако он вызывал депигментацию кожи. Данное обстоятельство привело к замене мепакрина хлорохином, и дальнейшие исследования были сосредоточены уже на использовании гидроксихлорохина, который, как считалось, вызывал меньше побочных реакций.

В 1930–1940-х гг. предпринимались попытки синтезировать эффективное средство для лечения РА, сочетающее в себе терапевтические свойства салицилатов и сульфаниламидов. Результатом такой работы стало создание N. Svartz

[67] сульфасалазина. Использование сульфаниламидов также отражало существовавшее представление о том, что РА имеет инфекционную основу. В частности, N. Svartz [67] были представлены положительные результаты лечения РА сульфасалазином, однако они противоречили данным R.J. Sinclair и J.J. Duthie [68], которые не наблюдали каких-либо преимуществ этого препарата. Оглядываясь назад, можно предположить, что причиной такого противоречия было то, что пациентам назначали короткий курс сульфасалазина в высоких дозах, а ответную реакцию оценивали спустя значительное время после прекращения терапии. Полученный отрицательный результат привел к тому, что дальнейшее изучение эффективности этого препарата было отложено на многие годы.

Открытие и внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) является одной из наиболее важных и увлекательных страниц в истории лечения РА и ревматологии в целом. События, положившие начало клиническим исследованиям P.S. Hench и его коллег, а также влияние открытия ГК на развитие фармацевтической промышленности, подробно описаны [69–72].

Осенью 1948 г., после нескольких десятилетий исследований, проводившихся компанией Merck&Co, небольшое количество кортизона стало доступно для клинического использования. Впервые кортизон был применен в клинике Мейо профессором P.S. Hench у 28-летней пациентки с тяжелым РА, не поддававшимся традиционному лечению. Ей были назначены внутримышечные инъекции кортизона в дозе 100 мг курсом в несколько дней. Уже на 2-й день отмечалось значительное улучшение самочувствия, а на 3-й день – регресс практически всех симптомов. Столь успешный опыт побудил P.S. Hench и его коллег провести подобную терапию еще 14 пациентам со среднетяжелым и тяжелым РА. Эти данные были опубликованы в материалах клиники Мейо в апреле 1949 г. [73]. Все больные на фоне применения кортизона отмечали заметное улучшение.

Очень быстро кортизон начали использовать и для лечения других ревматических заболеваний, включая ревматическую лихорадку и СКВ. Наряду с выраженным терапевтическим эффектом, исследователи наблюдали и многочисленные побочные реакции, связанные с гормональной терапией, включая изменения кожи, эйфорию, задержку жидкости и гипергликемию [74]. Однако эффект кортизона в отношении клинических симптомов ревматических заболеваний был настолько революционным, что в 1950 г. P.S. Hench, E.C. Kendall вместе с T. Reichstein из Швейцарии,

который занимался изучением гормонов надпочечников, были удостоены Нобелевской премии по медицине.

Вскоре корпорацией «Шеринг» были синтезированы новые, более эффективные глюкокортикоидные препараты, в частности метакондралон и метакортандрацин, которые впоследствии стали известны как преднизон и преднизолон [75]. Они обладали не только более высокой терапевтической эффективностью, но и приводили к меньшей задержке соли и жидкости [76]. Спустя некоторое время были разработаны и другие препараты из этой группы – метилпреднизолон, триамцинолон и дексаметазон [77]. Клиническая эффективность кортизона, преднизона и преднизолон в последствии была оценена в многочисленных клинических исследованиях [78–80].

Изучение преимуществ ГК при РА сопровождалось также оценкой их побочных реакций [81–84]. Вместе с тем положительный баланс мнений экспертов в пользу ГК способствовал их широкому использованию в клинической практике, несмотря на растущие опасения, связанные с потенциальными рисками такого лечения. После того как появились эффективные альтернативные терапевтические стратегии, показания к назначению ГК при РА были несколько сужены и разработаны четкие рекомендации по длительности их применения и суточным дозам.

Вместо выводов

Столетие, прошедшее между определением А.В. Garrod РА как отдельной нозологической формы и созданием M.W. Ropes и соавт. диагностических критериев заболевания, сопровождалось значительным прогрессом в понимании его природы и подходов к терапии. Большая часть исследований в те годы была сосредоточена на изучении природы РА, его клинической картины и методов терапии. Хотя в 1950-е гг. были достигнуты значительные успехи в лечении РА, ни один из терапевтических подходов того времени сегодня практически не используется. Разработка классификации и диагностических критериев РА, стратегии «Тreat-to-target», широкое внедрение в клиническую практику метотрексата, других традиционных базисных противовоспалительных препаратов, а также генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ («малых молекул») в корне изменили тактику ведения таких пациентов. Вместе с тем без изучения истоков, колоссального вклада наших предшественников трудно оценить нынешние достижения в диагностике и лечении РА.

Надеемся, эта статья будет полезна как для опытных клиницистов, так и для наших молодых коллег.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. А.В. Гордееву за ценные рекомендации, которые были даны им при подготовке иллюстраций к настоящей публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1974 May-Jun;17(3): 193–205. doi: 10.1002/art.1780170302.
- Bywaters EG. Historical aspects of the aetiology of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988;27 Suppl 2:110–5. doi: 10.1093/rheumatology/xxvii.suppl_2.110.
- Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994 Sep;53(9):557–60. doi: 10.1136/ard.53.9.557.
- Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly; 1859.
- Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819–1907). *Rheumatology (Oxford).* 2001 Oct;40(10): 1189–90. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1189.
- Rivard C, Thomas J, Lanaspas MA, Johnson RJ. Sack and sugar, and the aetiology of gout in England between 1650 and 1900. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Mar;52(3): 421–6. doi: 10.1093/rheumatology/kes297. Epub 2012 Nov 21.
- Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1963 Apr;6:138–58. doi: 10.1002/art.

- 1780060206.
8. Garrod AE A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid arthritis. Philadelphia: Blakisto; 1890.
 9. Fraser KJ. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1982 Aug;41(4):335-43. doi: 10.1136/ard.41.4.335.
 10. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):751-7.
 11. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings (1400-1700). *Br Med J.* 1977 May 7;1(6070):1203-5. doi: 10.1136/bmj.1.6070.1203.
 12. Dequeker J, Rico H. Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16th-century painting of the Flemish-Dutch school. *JAMA.* 1992 Jul 8;268(2):249-51.
 13. Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century Dutch priest. *Ann Rheum Dis.* 1992 Apr;51(4):561-2. doi: 10.1136/ard.51.4.561.
 14. Appelboom T, de Boelpaep C, Ehrlich GE, Famaey JP. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1981 Feb 6;245(5):483-6.
 15. Appelboom T. Hypothesis: Rubens — one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th-17th century? *Rheumatology (Oxford).* 2005 May;44(5):681-3. doi: 10.1093/rheumatology/keh252.
 16. Woods RJ, Rothschild BM. Population analysis of symmetrical erosive arthritis in Ohio Woodland Indians (1200 years ago). *J Rheumatol.* 1988 Aug;15(8):1258-63.
 17. Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science.* 1988 Sep 16;241(4872):1498-501. doi: 10.1126/science.3047874.
 18. Rothschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in Archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the New World? *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Apr;19(5):278-84. doi: 10.1016/0049-0172(90)90050-p.
 19. Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, Sebes JJ. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Dec;22(3):181-7. doi: 10.1016/0049-0172(92)90018-9.
 20. Buchanan WW. Rheumatoid arthritis: another New World disease? *Semin Arthritis Rheum.* 1994 Apr;23(5):289-94. doi: 10.1016/0049-0172(94)90025-6.
 21. Leden I, Arcini C. Doubts about rheumatoid arthritis as a New World disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1994 Apr;23(5):354-6. doi: 10.1016/0049-0172(94)90031-0.
 22. Dieppe P, Loe L, Shepstone L, Watt I. What 'skeletal paleopathology' can teach us about arthritis. The contributions of the late Dr Juliet Rogers. *Reumatismo.* 2006 Apr-Jun;58(2):79-84. doi: 10.4081/reumatismo.2006.79.
 23. Ord WM. Address on some of the conditions included under the general term rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1880 Jan 31;1(996):155-8. doi: 10.1136/bmj.1.996.155.
 24. Storey GO, Scott DL. Arthritis associated with venereal disease in nineteenth century London. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):500-4. doi: 10.1007/BF01451287.
 25. Garrod AB. A further contribution to the study of rheumatoid arthritis. *Med Chir Trans.* 1888;71:265-81. doi: 10.1177/095952878807100120.
 26. Brabason AB. Analysis of 100 cases of rheumatoid arthritis treated in the Royal Mineral Water Hospital, Bath. *Br Med J.* 1896 Mar 21;1(1838):723-4. doi: 10.1136/bmj.1.1838.723.
 27. Hench PS, Bauer W, Fletcher AA, et al. The problem of rheumatism and arthritis: review of American and English literature for 1935 (third rheumatism review). *Ann Intern Med.* 1936;10:754-909.
 28. Fletcher E, Lewis-Faning E. Chronic rheumatic diseases: with special reference to chronic arthritis a survey based on 1,000 cases. *Postgrad Med J.* 1945 Jan;21(230):1-13. doi: 10.1136/pgmj.21.230.1.
 29. Morton R. The X-ray diagnosis in some forms of arthritis. *BMJ.* 1912;2(2437):481-2.
 30. Morrison SL, Kuhns JG. Röntgenological changes in chronic arthritis. A correlation with clinical observation for long periods of time. *Amer J Roentgenol.* 1936;35:645.
 31. Lucchesi M, Lucchesi O. Return to normal of X-ray Changes in rheumatoid arthritis case report. *Ann Rheum Dis.* 1945 Dec;5(2):57-60.
 32. Dawson MH, Boots RH. Subcutaneous nodules in rheumatoid (chronic infectious) arthritis. *J Am Med Assoc.* 1930;95:1894-6.
 33. Short CL, Bauer W. The course of rheumatoid arthritis in patients receiving simple medical and orthopedic measures. *N Engl J Med.* 1948 Jan 29;238(5):142-8. doi: 10.1056/NEJM194801292380502.
 34. Short CL, Bauer W, Reynolds WE. Rheumatoid Arthritis: A Definition of the Disease and a Clinical Description Based on Numerical Study of 293 Patients and Controls. Cambridge: Harvard University Press; 1957.
 35. Short CL. Long remissions in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 1964 May;43:401-6. doi: 10.1097/00005792-196405000-00018.
 36. Duthie JJ, Thompson M, Weir MM, Fletcher WB. Medical and social aspects of the treatment of rheumatoid arthritis; with special reference to factors affecting prognosis. *Ann Rheum Dis.* 1955 Jun;14(2):133-49. doi: 10.1136/ard.14.2.133.
 37. Duthie JJ, Brown PE, Knox JD, Thompson M. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):411-24. doi: 10.1136/ard.16.4.411.
 38. Duthie JJ, Brown PE, Truelove LH, et al. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report. *Ann Rheum Dis.* 1964 May;23(3):193-204. doi: 10.1136/ard.23.3.193.
 39. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis: prognosis indices. *JAMA.* 1962 Aug 25;181:663-7. doi: 10.1001/jama.1962.03050340001001.
 40. Ragan C. The history of rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.* 1961 Dec;4:571-3. doi: 10.1002/art.1780040602.
 41. Cecil RL, Nicholls EE, Stainsby WJ. The etiology of rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci.* 1931;181:12-24.
 42. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep Blood corpuscles. *APMIS.* 1940;17:172-88.
 43. Rose NM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948 May;68(1):1-6. doi: 10.3181/00379727-68-16375.
 44. Heller G, Jacobson AS, Kolodny MH, Kammerer WH. The hemagglutination test for rheumatoid arthritis. II. The influence of human plasma fraction II (gamma globulin) on the reaction. *J Immunol.* 1954 Jan;72(1):66-78.
 45. Plotz CM, Singer JM. The latex fixation test. II. Results in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1956 Dec;21(6):893-6.
 46. Kunkel HG. Significance of the rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.* 1958 Aug;1(4):381-3. doi: 10.1002/art.1780010410.
 47. Cobb S, Merchant WR, Warren JE. An epidemiologic look at the problem of classification in the field of arthritis. *J Chronic Dis.* 1955 Jul;2(1):50-4. doi: 10.1016/0021-9681(55)90107-7.
 48. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1956 Dec;7(4):121-4.
 49. Kellgren JH, Lawrence JS, Aitken-Swan J. Rheumatic complaints in an urban population. *Ann Rheum Dis.* 1953 Mar;12(1):5-15. doi: 10.1136/ard.12.1.5.
 50. De Blecock JJ. 'Scriming' of population for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1954 Dec;13(4):338-40. doi: 10.1136/ard.13.4.338.
 51. Kellgren JH, Lawrence JS. Rheumatoid arthritis in a population sample. *Ann Rheum Dis.* 1956 Mar;15(1):1-11. doi: 10.1136/ard.15.1.1.
 52. Lawrence JS, Bennett PH. Benign polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1960 Mar;19(1):20-30. doi: 10.1136/ard.19.1.20.
 53. Cobb S, Warren JE, Merchant WR, Thompson DJ. An estimate of the prevalence of rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis.* 1957 Jun;5(6):636-43. doi: 10.1016/0021-9681(57)90073-5.
 54. Armstrong W. The therapeutics of rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1896 May 16;1(1846):1197-8. doi: 10.1136/bmj.1.1846.1197.
 55. Jones R. An address on the surgical treatment of the rheumatoid group of joint affections. *Br Med J.* 1909 Jul 3;2(2531):2-7. doi: 10.1136/bmj.2.2531.2.
 56. Special correspondence. *Br Med J.*

- 1877;2:865.
57. Burnet J. The therapeutics of aspirin and mesotan. *Lancet*. 1905;165:1193-6.
58. Ragan C. The general management of rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949 Sep 10;141(2):124-7. doi: 10.1001/jama.1949.02910020018005.
59. Hart FD. Analgesics in rheumatic disorders. *Br Med J*. 1960 Apr 23;1(5181):1265-6. doi: 10.1136/bmj.1.5181.1265.
60. Forestier J. The treatment of rheumatoid arthritis with gold salts injections. *Lancet*. 1932; 219:441-4.
61. Hartfall SJ, Garland HG, Goldie W. Gold treatment of arthritis, a review of 900 cases. *Lancet*. 1937;784:838.
62. Cecil RL, Kammerer WH, DePrume FJ. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis: a study of 245 cases. *Ann Intern Med*. 1942;16:811-827.
63. Fraser TN. Gold treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1945 Jun;4(4):71-5. doi: 10.1136/ard.4.4.71.
64. Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis: report of multi-centre controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1960 Jun;19(2):95-119.
65. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;22:176-82.
66. Freedman A. Chloroquine and rheumatoid arthritis: a short-term controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1956 Sep;15(3):251-7. doi: 10.1136/ard.15.3.251.
67. Svartz N. Treatment of rheumatoid arthritis with salicylazosulfapyridine. *Acta Med Scand Suppl*. 1958;341:247-54. doi: 10.1111/j.0954-6820.1958.tb19115.x.
68. Sinclair RJ, Duthie JJ. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1949 Sep;8(3):226-31. doi: 10.1136/ard.8.3.226.
69. Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):1-14, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.001.
70. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S-5-12. Epub 2011 Oct 21.
71. Hunder GG, Matteson EL. Rheumatology practice at Mayo Clinic: the first 40 years – 1920 to 1960. *Mayo Clin Proc*. 2010 Apr;85(4):e17-30. doi: 10.4065/mcp.2009.0701.
72. Hirshmann R. The cortisone era: aspects of its impact. Some contributions of the Merck Laboratories. *Steroids*. 1992 Dec;57(12):579-92. doi: 10.1016/0039-128x(92)90012-x.
73. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949 Apr 13;24(8):181-97.
74. Hench PS, Slocumb CH, Polley HF, Kendall EC. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. *J Am Med Assoc*. 1950 Dec 16;144(16):1327-35. doi: 10.1001/jama.1950.02920160001001.
75. Herzog H, Oliveto EP. A history of significant steroid discoveries and developments originating at the Schering Corporation (USA) since 1948. *Steroids*. 1992 Dec;57(12):617-23. doi: 10.1016/0039-128x(92)90014-z.
76. Bunim JJ, Pechet MM, Bollet AJ. Studies on metacortandralone and metacortandracin in rheumatoid arthritis; antirheumatic potency, metabolic effects, and hormonal properties. *J Am Med Assoc*. 1955 Jan 22;157(4):311-8. doi: 10.1001/jama.1955.02950210007003.
77. Neustadt DH. Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis; comparative study of effects of prednisone and prednisolone, methylprednisolone, triamcinolone, and dexamethasone. *J Am Med Assoc*. 1959 Jul 11;170(11):1253-60. doi: 10.1001/jama.1959.03010110001001.
78. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. A second report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, ACTH, and other therapeutic measure in chronic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1960 Dec;19(4):331-7. doi: 10.1136/ard.19.4.331.
79. A comparison of cortisone and prednisolone in treatment of rheumatoid arthritis; a report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, ACTH, and other therapeutic measure in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1957 Jul 27;2(5038):199-202.
80. Empire Rheumatism Council. Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and salicylic and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results of three years treatment. *Ann Rheum Dis*. 1957 Sep;16(3):277-89. doi: 10.1136/ard.16.3.277.
81. Heimann WG, Freiburger RH. Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *N Engl J Med*. 1960 Oct 6;263:672-5. doi: 10.1056/NEJM196010062631404.
82. Freiburger RH, Kammerer WH, Rivelis AL. Peptic ulcers in rheumatoid patients receiving corticosteroid therapy. *Radiology*. 1958 Oct;71(4):542-7. doi: 10.1148/71.4.542.
83. Rosenberg EF. Rheumatoid arthritis; osteoporosis and fracture related to steroid therapy. *Acta Med Scand Suppl*. 1958;341:211-24. doi: 10.1111/j.0954-6820.1958.tb19112.x.
84. Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955 Jun 11;158(6):459-63. doi: 10.1001/jama.1955.02960060017005.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.02.2022/19.03.2023/22.03.2023

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.

Щендригин И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Пресс-релиз

Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – новая идеология профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан

1 апреля 2023 г. эксперты представили резолюцию Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан, посвященного инновациям в прогнозировании и персонализированной профилактике дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, а также возможностям использования нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО, компоненты которого (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа – НК-II типа) можно отнести к активным соединениям, модифицирующим течение заболевания (Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) посредством структурно-модифицирующего и иммуноопосредованного механизмов действия.

Доказательная база эффективности и безопасности применения основных компонентов нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, НК-II типа) для профилактики и вспомогательной терапии остеоартрита и неспецифической боли в спине представлена в клинических рекомендациях зарубежных профильных ассоциаций (OARSI, EULAR, ESCO, ACR), российских клинических рекомендациях Минздрава России, а также в многочисленных интервенционных и наблюдательных клинических исследованиях.

Ключевые слова: резолюция совета экспертов; Хондрогард®ТРИО; заболевания опорно-двигательного аппарата; остеоартрит; боль в нижней части спины; профилактика; лечение.

Для ссылки: Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – новая идеология профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан. Современная ревматология. 2023;17(2):125–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-125-126

Pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO – a new ideology for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the First Multidisciplinary Bilateral Russia – Uzbekistan Expert Council

On April 1, 2023, experts presented a resolution of the First Multidisciplinary Bilateral Russia–Uzbekistan Expert Council, dedicated to innovations in the prediction and personalized prevention of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine, and the possibilities of using the new pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO, the components of which (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured collagen type II – NK-II type) can be attributed to active compounds that modify the course of the disease (Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) through structure-modifying and immune-mediated mechanisms of action.

The evidence base for the efficacy and safety of the use of the main components of the new pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, type NK-II) for the prevention and adjunctive therapy of osteoarthritis and nonspecific back pain is presented in the clinical recommendations of foreign specialized associations: Osteoarthritis Research Society International (OARSI), European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCO), American College of Rheumatology (ACR), Russian Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health, as well as in numerous interventional and observational clinical studies.

Keywords: resolution of the council of experts; Chondroguard®TRIO; musculoskeletal diseases; osteoarthritis; lower back pain; prevention; treatment.

For reference: *Pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO – a new ideology for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the First Multidisciplinary Bilateral Russia – Uzbekistan Expert Council. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.2023;17(2):125–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-125-126*

1 апреля 2023 г. группа экспертов (неврологи, ревматологи, геронтологи, терапевты, клинические фармакологи, травматологи-ортопеды и реабилитологи) представила резолюцию Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан, посвященного оценке клинических возможностей нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО в ведении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника с учетом эпидемиологических данных и новых аспектов патогенеза, а также инноваций в прогнозировании течения этих заболеваний на основе их фено- и эндотипирования.

Экспертами был проведен детальный анализ механизма действия хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, неденатурированного коллагена II типа (НК-II типа), которые входят в состав фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО (глюкозамина сульфат – 1500 мг, хондроитина сульфат – 1200 мг, НК-II типа – 40 мг). Это позволяет отнести два первых компонента данного фармаконутрицевтика к группе болезнь-модифицирующих активных субстанций (Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs), предназначенных для базисного лечения пациентов с остеоартритом (ОА) и неспецифической болью в спине, с ожидаемым сохранением достигнутого эффекта до 4 мес. НК-II типа обладает симптом- и структурно-модифицирующим эффектами, подтвержденными в экспериментальных рандомизированных клинических и обсервационных зарубежных исследованиях с ожидаемым сохранением достигнутого эффекта до 4 мес.

В докладах участников Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан отмечено, что все активные компоненты фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО имеют обширную доказательную базу

эффективности и безопасности применения при ОА крупных суставов и неспецифической боли в спине.

Эксперты пришли к выводу, что Хондрогард®ТРИО может быть рекомендован пациентам с ОА, особенно на ранних стадиях заболевания, для улучшения метаболических процессов в суставном хряще, а также для поддержания эффекта предшествующей терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата (например, парентеральными формами препаратов высокоочищенного хондроитина сульфата). Кроме того, по данным ряда опубликованных исследований, Хондрогард®ТРИО можно рекомендовать с профилактической целью здоровым лицам при наличии боли в суставах после интенсивных физических нагрузок.

Применение фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО возможно и в периоперационном периоде при выполнении эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей для защиты суставного хряща контралатеральной конечности в условиях повышенной функциональной нагрузки.

Хондрогард®ТРИО является уникальным медицинским продуктом, который будет полезен при обострениях хронической боли в суставах и спине у пациентов пожилого возраста с ОА и сопутствующей патологией (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, печени и др.), имеющих противопоказания или ограничения к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.

Композиция Хондрогард®ТРИО соответствует всем требованиям, предъявляемым к комбинированному фармаконутрицевтическому продукту, так как содержит не более трех активных ингредиентов, каждый из которых присутствует в эффективной и безопасной дозе, позволяющей получить потенцирующий эффект его компонентов.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.04.2022/10.04.2023/12.04.2023