

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

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. Олонин, 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(3)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

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

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

Современная ревматология. 2023;17(3):1–128

Подписано в печать 14.06.2023
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

**Подписной индекс в объединенном
каталоге «Пресса России» – 70678**
<https://www.pressa-ru.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
abstract database

2023;17(3)

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editors

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

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

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

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

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

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

A.I. Dubikov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

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

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

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

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

S.V. Lapin, MD, PhD, Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

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

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

A.P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

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

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

P.A. Shesternya, MD, PhD, Professor, Vice-rector for Research, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. 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 Florenece, Florence, Italy

C. Selmi, MD, PhD, Professor, University of Milan, Milan, Italy

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Клименко А.А., Гаффарова А.С., Демидова Н.А.

Катастрофический антифосфолипидный синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крылов М.Ю., Каледа М.И., Самаркина Е.Ю.

Ассоциация полиморфизмов генов <i>TNFAIP3</i> (rs10499194) и <i>TNF-α</i> (rs1800629) с предрасположенностью к системной красной волчанке с ювенильным началом и ее клиническим фенотипам в российской педиатрической популяции	16
---	----

Кораблева Н.Н., Паюсова О.Р., Берестнев Е.В., Тарбеева О.Н., Мезенцева А.С., Безуглая Т.В.

Ретроспективный анализ случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у детей в Республике КОМИ	22
--	----

Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В., Дубинина Т.В., Черкасова М.В.

Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов	30
--	----

Егорова О.Н., Дацина А.В.

Мезентериальный паникулит в практике ревматолога	37
--	----

Торопцова Н.В., Багрецова А.А., Бурсиков А.В., Кузьмичева Е.В.

Локальная терапия остеоартрита коленных суставов: результаты многоцентрового исследования мелоксикама	45
---	----

Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Шарпова Е.П.,

Савушкина Н.М., Короткова Т.А., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

Перспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов	51
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Радайкина О.Г., Усанова А.А., Фазлова И.Х., Гуранова Н.Н., Радайкина Е.В.

Клинические маски мраморной болезни	60
---	----

Меньшикова И.В., Пак Ю.В., Петрухнова М.Ф., Мочалова О.И.

Роль триггерных факторов в развитии системной склеродермии (клиническое наблюдение)	66
---	----

Петрачкова Т.Н., Трофименко И.Н., Дудина Е.Н., Петрачкова А.О., Кулькова М.Е.

Облитерирующий бронхолит при ревматоидном артрите (клиническое наблюдение)	71
--	----

Черёмушкина Е.В., Елисеев М.С., Семашко А.С., Алексеева А.В., Лиля А.М.

Применение анакинры у пациентки с подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом ревматоидного артрита	76
---	----

ОБЗОРЫ

Бобкова А.О., Лиля А.М.

Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом	82
--	----

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

К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита	89
--	----

Торгашина А.В., Лиля А.М.

Потенциал использования определения двунитевых разрывов ДНК в различных областях медицины	96
---	----

Желябина О.В., Елисеев М.С., Лиля А.М.

Принципы уратснижающей терапии: восемь шагов к успеху	104
---	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Каратеев А.Е., Лиля А.М., Загородний Н.В., Алексеева Л.И., Архипов С.В.,

Арьков В.В., Макаров М.С., Рачин А.П., Широков В.А., Хохлова М.Н., Нестеренко В.А.

Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема	111
---	-----

Каратеев А.Е., Лиля А.М., Парфенов В.А., Хохлова М.Н., Страхов М.А.

Комбинированное использование нестероидных противовоспалительных препаратов и симптоматических средств замедленного действия при болезнях костно-мышечной системы	121
---	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Klimenko A.A., Gaffarova A.S., Demidova N.A.

Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Krylov M.Yu., Kaleda M.I., Samarkina E.Yu.

Association of <i>TNFAIP3</i> (rs10499194) and <i>TNF-α</i> (rs1800629) gene polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus with juvenile onset and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population.....	16
---	----

Korableva N.N., Payusova O.R., Berestnev E.V., Tarbeyeva O.N., Mezentseva A.S., Bezuglaya T.V.

Retrospective analysis of cases of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in children in the Republic of Komi	22
---	----

Erdes Sh.F., Sakharova K.V., Dubinina T.V., Cherkasova M.V.

Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs	30
---	----

Egorova O.N., Datsina A.V.

Mesenteric panniculitis in rheumatologist practice	37
--	----

Toroptsova N.V., Bagretsova A.A., Bursikov A.V., Kuzmicheva E.V.

Local therapy of the knee osteoarthritis: results of a multicenter study of meloxicam	45
---	----

Kashevarova N.G., Taskina E.A., Strebkova E.A., Sharapova E.P., Savushkina N.M., Korotkova T.A., Alekseeva L.I., Lila A.M.

A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis	51
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Radaikina O.G., Usanova A.A., Fazlova I.Kh., Guranova N.N., Radaikina E.V.

Clinical masks of marble disease	60
--	----

Menshikova I.V., Pak Y.V., Petrukhnova M.F., Mochalova O.I.

The role of trigger factors in the development of systemic sclerosis (clinical case)	66
--	----

Petrachkova T.N., Trofimenko I.N., Dudina E.N., Petrachkova A.O., Kulkova M.E.

Obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis (clinical case)	71
--	----

Cheremushkina E.V., Eliseev M.S., Semashko A.S., Alekseeva A.V., Lila A.M.

The use of anakinra in a patient with gout and long-term follow-up of rheumatoid arthritis	76
--	----

REVIEWS

Bobkova A.O., Lila A.M.

Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis	82
--	----

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

Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis	89
--	----

Torgashina A.V., Lila A.M.

The potential use of DNA double-strand breaks detection in various fields of medicine	96
---	----

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Lila A.M.

Principles of urate-lowering therapy: eight steps to success	104
--	-----

COUNCIL OF EXPERTS

Karateev A.E., Lila A.M., Zagorodniy N.V., Alekseeva L.I., Arkhipov S.V., Arkov V.V., Makarov M.S., Rachin A.P., Shirokov V.A., Khokhlova M.N., Nesterenko V.A.

Council of Experts: chronic shoulder pain as a multidisciplinary problem	111
--	-----

Karateev A.E., Lila A.M., Parfenov V.A., Khokhlova M.N., Strakhov M.A.

Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and symptomatic slow-acting drugs in musculoskeletal diseases	121
---	-----

Катастрофический антифосфолипидный синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения

Клименко А.А., Гаффарова А.С., Демидова Н.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова 1

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – жизнеугрожающее состояние, связанное с развитием тромботической окклюзии сосудов микроциркуляторного русла, с летальностью около 50%.

В основе патогенеза КАФС лежат клеточная активация, индукция системы комплемента, цитокиновая стимуляция, ингибирование антикоагулянтных факторов и фибринолиза, что приводит к прогрессирующей тромботической микроангиопатии, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и синдрому системного воспалительного ответа. Классификационные критерии КАФС включают микротромботическое поражение ≥ 3 органов (наиболее часто – легкие, почки и центральная нервная система) в течение ≤ 1 нед с выявлением антифосфолипидных антител в высоких титрах.

Дифференциальную диагностику проводят с ДВС-синдромом, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, гемолитикоуремическим синдромом, HELLP-синдромом, сепсисом. Лечение КАФС в острой фазе предусматривает антикоагулянтную и иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб, экулизумаб). Своевременная диагностика и адекватно подобранное лечение КАФС позволяют снизить летальность с 50 до 30%.

Необходимо дальнейшее изучение КАФС для улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: катастрофический антифосфолипидный синдром; тромбозы; акушерские события; микротромбоз.

Контакты: Анифе Севриевна Гаффарова; anife.gaffarova96@gmail.com

Для ссылки: Клименко АА, Гаффарова АС, Демидова НА. Катастрофический антифосфолипидный синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Современная ревматология. 2023;17(3):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-7-15

Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment

Klimenko A.A., Gaffarova A.S., Demidova N.A.

*Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia*

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a life-threatening condition associated with the development of thrombotic occlusion of microvasculature vessels, with a mortality rate of about 50%.

The pathogenesis of CAPS is based on cellular activation, complement system induction, cytokine stimulation, inhibition of anticoagulant factors and fibrinolysis, which leads to progressive thrombotic microangiopathy, disseminated intravascular coagulation (DIC), and systemic inflammatory response syndrome. Classification criteria for CAPS include microthrombotic involvement of ≥ 3 organs (most commonly lungs, kidneys, and central nervous system) for ≤ 1 week with high titers of antiphospholipid antibodies.

Differential diagnosis is carried out with DIC, heparin-induced thrombocytopenia, hemolytic uremic syndrome, HELLP syndrome, sepsis. Treatment of CAPS in the acute phase involves anticoagulant and immunosuppressive therapy (glucocorticoids, plasmapheresis, IV immunoglobulin, rituximab, eculizumab). Timely diagnosis and adequately selected treatment of CAPS can reduce mortality from 50 to 30%.

Further study of CAPS is needed to improve the prognosis and increase the life expectancy of patients.

Keywords: catastrophic antiphospholipid syndrome; thrombosis; obstetric events; microthrombosis.

Contact: Anife Sevrievna Gaffarova; anife.gaffarova96@gmail.com

For reference: Klimenko AA, Gaffarova AS, Demidova NA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-7-15

Антифосфолипидный синдром (АФС) – мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся венозными и артериальными тромбозами и/или акушерской патологией и циркуляцией антифосфолипидных антител (аФЛ) [1]. Критериальными аФЛ, используемыми для диагностики АФС,

являются изотипы IgG и IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG- и IgM- антитела β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА). Известно более 30 некртериальных аФЛ, из них клинически наиболее значимыми являются антитела к домену 1 β_2 -гликопротеина 1

(анти-Д₁), к комплексу фосфатидилсерин-протромбин, антитела, ассоциированные с тромботическими событиями, и антитела к аннексину А5 (анти-АНК А5), встречающиеся при акушерской патологии [2, 3]. Выделяют первичный АФС, являющийся самостоятельным заболеванием, и вторичный, развивающийся на фоне других хронических аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД), синдрома Шегрена и др. [4, 5].

Катастрофический АФС (КАФС) – жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся множественными тромбозами с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла, встречающееся у 1% пациентов с АФС, с летальностью до 50% [6–8]. КАФС в 2 раза чаще развивается у лиц женского пола, но более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз наблюдаются у мужчин [9, 10].

Триггеры КАФС выступают:

- инфекционный процесс (46,7%);
- злокачественные новообразования (17,6%);
- хирургические манипуляции (16,8%);
- некомплаентность пациента в отношении терапии антикоагулянтами (10,9%);
- другие причины – акушерские осложнения, прием оральных контрацептивов, травмы, обострение имеющегося аутоиммунного заболевания – СКВ (8%) [11–13].

Среди инфекционных агентов триггерами КАФС являются бактерии (стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, шигелла, сальмонелла, легионелла, клебсиелла) и вирусы (семейства герпеса, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В19) [10, 11]. Индукция неадекватной реакции иммунитета обусловлена феноменом молекулярной мимикрии с продукцией анти-β₂ГП₁ вследствие взаимодействия с антигенами, стимуляцией Toll-подобных рецепторов 4-го типа антигенпрезентирующих клеток и активацией каскадов воспаления и коагуляции [14].

Развитие КАФС на фоне онкологической патологии и противоопухолевой терапии характеризуется наименее благоприятным прогнозом [14]. КАФС чаще возникает при лимфопролиферативных процессах (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы и лимфолейкоз), в случае солидных неоплазий преобладают локализации в легких (17%) и толстой кишке (9%) [2, 15–17].

Патология беременности, родов и послеродового периода также может спровоцировать КАФС. При выявлении HELLP-синдрома и/или полиорганной недостаточности следует исключить КАФС [18, 19]. Среди предрасполагающих факторов развития КАФС при акушерской патологии выделяют тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию (МАГА), гиперферритинемию (>1000 нг/мл) и дефицит витамина D. Тромбоцитопения сопровождается фульминантным тяжелым течением вследствие прогрессирующего потребления тромбоцитов в связи с генерализованным формированием микротромбов [20, 21].

КАФС может возникнуть и вследствие высвобождения тканевых факторов и нарушения режима приема антикоагулянтов при инвазивных манипуляциях и травмах [21].

Патогенез

Патогенез КАФС основан на индукции клеточной активации циркулирующими аФЛ с развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), дисбаланса фак-

торов коагуляции и фибринолиза, стимуляции системы комплемента [10].

Клеточная активация. Комплекс анти-β₂ГП₁/β₂ГП₁ связывается с рецепторами эндотелиоцитов, вызывая прокоагулянтный и провоспалительный эффекты, частично опосредованные митоген-активируемой протеинкиназой р38 и ядерным фактором κВ. При циркуляции аФЛ снижается синтез эндотелиальной синтетазы оксида азота, что приводит к дисрегуляции вазодилатации и повышению адгезии тромбоцитов. Оксидативный стресс вызывает экспрессию тканевого фактора эндотелиоцитов и моноцитов, связывание тканевого фактора с комплексом анти-β₂ГП₁/β₂ГП₁ при взаимодействии с рецептором 2 ApoL-E' активует агрегацию тромбоцитов [9, 22].

Ингибирование факторов системы антикоагуляции и фибринолиза. Подавление естественных механизмов антикоагуляции обусловлено ингибированием сборки протеина С и его активации тромбомодулин-тромбиновым комплексом с последующим снижением его активности (в том числе связывания и защиты от протеолиза факторов Va и VIIIa) [9, 23]. Циркуляция анти-АНК А5 приводит к усилению протромботических механизмов за счет деградации фактора антикоагуляции аннексина А5.

β₂ГП₁ является кофактором плазминогена (tPA), а аннексин А2 – клеточным рецептором для tPA, реализующим протеолиз плазминогена и tPA-опосредованную продукцию плазмина. Причина ингибирования фибринолиза при КАФС – подавление tPA в результате блокирования β₂ГП₁ и аннексина А5.

Активация системы комплемента

аФЛ могут активировать систему комплемента. Классический путь активации системы комплемента – образование иммунных комплексов с участием универсальной молекулы распознавания C1q. Активация комплемента приводит к расщеплению C3-конвертазой C3-компонента до C3a и C3b [24]. Связывание C3a с рецепторами на поверхности тромбоцитов вызывает активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов, C3b участвует в процессе фагоцитоза и сборке конвертазы C5, деградирующей C5 до C5a и C5b. C5a стимулирует экспрессию тканевого фактора (моноцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов) и плазменного активатора плазминогена 1 (тучные клетки, базофилы). C5b стимулирует сборку мембраноатакующего комплекса – МАК (C5b-9) на поверхности тромбоцитов и эндотелиоцитов, приводя к образованию отрицательно заряженных протромботических фосфолипидов. МАК запускает высвобождение из тромбоцитов накопительных гранул и микрочастиц, содержащих тканевые факторы.

Таким образом, патогенетические механизмы КАФС сложны и до конца не изучены; предполагается первичная генетическая предрасположенность к тромбофилии (first hit). При наличии провоцирующих внешних факторов (second hit) потенцируется тромбообразование. Ключевыми патогенетическими звеньями КАФС являются ССВО, эндотелиальная дисфункция и нарушения гемостаза с усилением коагуляции (рис. 1).

Морфологические изменения связаны с тромботической микроангиопатией артериол клубочков [25, 26], нарушения на ультраструктурном уровне – с формированием фибриновых тактоидов. При иммунофлюоресцентном анализе определяется выраженная иммунореактивность за счет образования антител к фибрину в капиллярах и артериолах, депозиты иммунных

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

комплексов обнаруживаются редко. При хроническом микротромботическом повреждении почек отмечаются интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия и концентрическая слоистость фибризированной интимы артериол (симптом «кожицы лука») [25]. Вовлечение в патологический процесс сосудов кишечника характеризуется инфильтрацией и микротромбозами, кровоизлияния встречаются редко.

Клиническая картина

Клинические симптомы КАФС обусловлены микротромботическим поражением органов-мишеней с развитием полиорганной недостаточности (табл. 1, 2). Наиболее часто вовлекаются почки, легкие, центральная нервная система (ЦНС), сердце, кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [26, 27]. КАФС в 72% случаев развивается у лиц женского пола. Возраст манифестации варьируется от 11 до 60 лет (в среднем – 37 лет).

Поражение почек. Среди органов-мишеней КАФС лидируют почки, поражение которых отмечается в 73% случаев, у 18% больных КАФС дебютирует с ренальных проявлений. Повреждение почек сопровождается развитием почечной недостаточности (у 74,5% больных), протеинурии (у 25%), гематурии (у 12,7%) и артериальной гипертензии – АГ

Таблица 1. Частота поражения органов и систем при КАФС (адаптировано из [6])
Table 1. The frequency of organ and system involvement in CAPS (adapted from [6])

Орган	Частота поражения, %
Почки	71
Легкие	64
ЦНС	62
Сердце	51
Кожа	50
Печень	33
ЖКТ	25
Венозный тромбоз	23
Селезенка	19
Надпочечники	13
Артериальный тромбоз	11
Поджелудочная железа	8
Сетчатка	7
Периферическая нервная система	5
Костный мозг	4

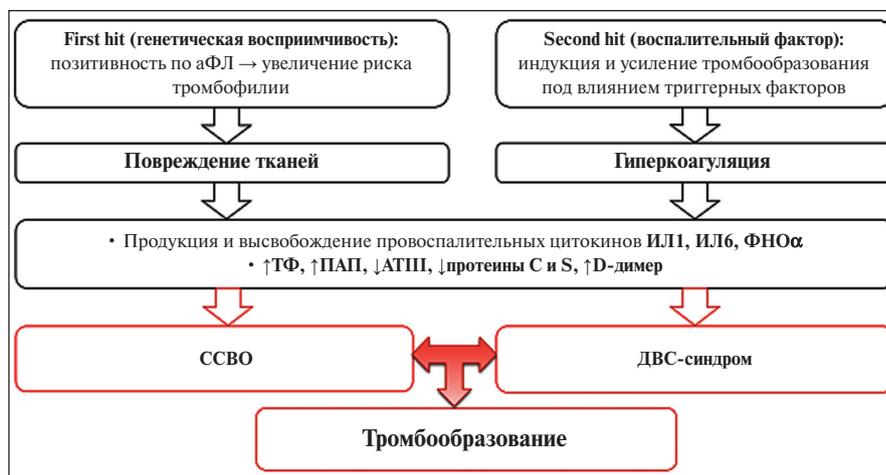


Рис. 1. Схема патогенеза КАФС. ТФ – тканевой фактор; ПАП – плазменный активатор плазминогена; АТIII – антитромбин III; ИЛ1 – интерлейкин 1; ИЛ6 – интерлейкин 6; ФНО – фактор некроза опухоли α; ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
Fig. 1. Scheme of CAPS pathogenesis. ТФ – tissue factor; ПАП – plasma plasminogen activator; АТIII – antithrombin III; ИЛ1 – interleukin 1; ИЛ6 – interleukin 6; ФНОα – tumor necrosis factor α; ДВС – syndrome of disseminated intravascular coagulation

(у 22,2%). Критериями АФС-ассоциированной нефропатии являются: повышение концентрации креатинина $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, протеинурия ($>0,5$ г/сут), тяжелая АГ (артериальное давление $>180/100$ мм рт. ст.) или сочетание указанных признаков [28].

Поражение легких. Легкие вовлекаются в патологический процесс в 63% случаев, дебют КАФС с поражения легких

Таблица 2. Лабораторные изменения при КАФС (адаптировано из [6])
Table 2. Laboratory changes in CAPS (adapted from [6])

Показатель	Частота, %
IgG-аКЛ	83
ВА	82
Антинуклеарные антитела	66
Тромбоцитопения	46
IgM-аКЛ	38
Гемолитическая анемия	35
Шистоциты	16

встречается у 24% больных. Легочные проявления включают острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС; 37,1%), эмболию легочных сосудов (24,9%) и альвеолярные геморрагии (10,5%). Гистологически определяются микроваскулярный тромбоз и капилляриты [29].

Поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы. У 62% пациентов отмечается поражение ЦНС в виде гипертензионной или ишемической энцефалопатии (40,2%), инсульта (35,2%) и тромбоза церебральных вен. Среди изменений психического статуса встречаются сонливость, головная боль (8,5%), очаговый неврологический дефицит и судороги (14,6%), в тяжелых случаях возможна кома (6,1%) [10, 18].

Сердечно-сосудистая патология выявляется почти в половине случаев КАФС (49,7%) и представлена сердечной

недостаточностью (42,1%), инфарктом миокарда (27,8%), клапанными пороками (регургитация), формированием асептических вегетаций, интракардиальных тромбов (28%) [28, 29]. Периферическая сосудистая система страдает в 36,2% наблюдений: венозное русло – в 69,2% и артерии – в 47,8% [30].

Поражение других органов. Изменения кожи при КАФС представлены *livedo reticularis* (42,3%), некрозом с язвенными дефектами (23,5%), ишемией дистальных отделов конечностей (10%), акроцианозом, геморрагической пурпурой и экхимозами. Поражение кишечника связано с воспалительной инфильтрацией и формированием инфарктов (24%). Развиваются инфаркты селезенки и функциональная аспления (16,7%), инфаркты надпочечников (10,6%), поджелудочной железы (7,2%), сетчатки (5,8%) и костного мозга (3,1%) [25, 29].

Гематологические изменения при АФС. Гематологические изменения включают тромбоцитопению (65%) и МАГА (21,7%). МАГА, связанная с АФС, наиболее часто встречается именно у пациентов с КАФС. Шистоциты при АФС определяются в небольшом количестве, в то время как при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) их количество увеличивается. Среди аФЛ выявляются в основном ВА (82%) как главный предиктор тромботических событий, а также IgG-аКЛ (82%) и IgM-аКЛ (48,1%), данные о частоте IgG/IgM анти-β₂ГП₁ противоречивы [30, 31].

Синдром системного воспалительного ответа при АФС. При КАФС наблюдаются отдельные проявления ССВО, включая ОРДС, энцефалопатию, судороги и кардиомиопатию. Несмотря на связь ССВО с повышением выработки цитокинов в острой фазе КАФС, их уровень не оценивается.

Критерии ССВО:

- 1) гипертермия (температура тела >38 °С) или гипотермия (температура тела <36 °С);
- 2) тахикардия (число сердечных сокращений >90 в минуту);
- 3) тахипноэ (число дыхательных движений >20 в минуту) или гипервентиляция (РаСО₂ <32 мм рт. ст.);
- 4) лейкоцитоз (число лейкоцитов >12·10⁹/л), палочкоядерный сдвиг (>10%) или лейкопения (число лейкоцитов <4·10⁹/л) [7, 32].

Классификационные критерии

На 10-м Международном конгрессе по АФС были сформулированы **классификационные критерии КАФС**, впоследствии валидированные для установления диагноза [7]:

- доказанное вовлечение ≥3 органов и/или тканей;
- развитие клинических проявлений одновременно или менее чем за 1 нед;
- гистологическое подтверждение окклюзии микрососудистого русла*;
- лабораторное подтверждение циркуляции аФЛ**:
*при сочетании КАФС с васкулитом необходимо выявление значимого тромбоза; **аФЛ-позитивность в двух исследованиях с интервалом в 12 нед.

Определенный КАФС устанавливается при наличии всех 4 критериев.

Вероятный КАФС диагностируется при выявлении:

- 4 критериев с вовлечением 2 органов, систем и/или тканей;
- 4 критериев, за исключением лабораторного подтверждения циркуляции аФЛ;

- 1-го, 2-го и 4-го критериев;
- 1-го, 3-го и 4-го критериев при развитии третьего события более чем через 1 нед, но в течение 1 мес после манифестации, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика КАФС должна проводиться в максимально короткие сроки. При этом необходимо исключить следующие заболевания:

ДВС-синдром – системный процесс, характеризующийся гиперактивацией коагуляции и фибринолиза, развивающийся, как правило, при онкологических заболеваниях и септических состояниях. Сходство ДВС-синдрома и КАФС связано с образованием микротромбов и тромбоцитопенией. Кроме того, следует учитывать возможность развития КАФС в сочетании с ДВС-синдромом. Распространенные геморрагии с тромбоцитопенией и низкий уровень фибриногена специфичны для ДВС-синдрома, что позволяет отличать его от КАФС [33].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – состояние, развивающееся в течение 4–15 дней после введения нефракционированного гепарина (НФГ) [34, 35]. При иммуноопосредованном варианте (II тип) ГИТ отмечается продукция антител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (анти-гепарин-ТФ4), при связывании анти-гепарин-ТФ4 с тромбоцитами происходит их активация и агрегация, что лежит в основе тромбообразования. Дифференциальная диагностика основывается на данных анамнеза о введении гепарина, выявлении низких титров аФЛ и анти-гепарин-ТФ4 [36, 37]. Но анти-гепарин-ТФ4 встречаются у 10% аФЛ-позитивных пациентов, не получавших гепарин, а в трети случаев ГИТ выявляются аКЛ (преимущественно IgG). В спорных ситуациях для дифференциальной диагностики КАФС и ГИТ показано определение гепарин-индуцированной активации тромбоцитов [38].

HELLP-синдром – состояние, вызванное повреждением эндотелия с вовлечением терминальных отделов печеночных артериол и появлением специфических гистологических изменений (встречается в 0,6% всех беременностей). При HELLP-синдроме наблюдаются МАГА и повышение уровня печеночных ферментов. Происходит образование депозитов тромбоцитов и фибрина с формированием тромбов из фрагментированных эритроцитов при прохождении через поврежденное и тромбированное сосудистое русло печени. Тромбоцитопения является вторичной и связана с повышением потребления тромбоцитов [39]. Тяжелый HELLP-синдром, часто ассоциирующийся с эклампсией или преэклампсией, клинически напоминает КАФС и является прогностическим фактором, указывающим в том числе на возможность развития КАФС в старшем возрасте. HELLP-синдром регрессирует после родов, а КАФС может манифестировать через несколько дней/недель после родоразрешения. Исключать КАФС необходимо при МАГА в период гестации, после родов, при клинической картине HELLP-синдрома с циркулирующей высокими титрами аФЛ [40].

ТТП – заболевание, в основе которого лежит агрегация тромбоцитов в капиллярах за счет выраженного снижения активности фактора фон Виллебранда, расщепляющего протеазу ADAMTS 13 до крупных мультимеров, а нерасщепленные мультимеры вызывают агрегацию тромбоцитов и тромбообразование [41, 42]. При ТТП аФЛ отсутствуют или опреде-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика КАФС
Table 3. Differential diagnosis of CAPS

Параметр	КАФС	ТТП – ГУС	Критерии диагноза КАФС		ДВС-синдром	ГИТ	почечный криз (ССД)
			HELLP-синдром	сепсис			
Анамнез	АФС, СКВ, ЗНО, гестация	ЗНО	Гестация	Инфекция	Инфекция, ЗНО, гестация	Гепарин (НФГ)	ССД
Тромбоз (калибр тромбов)	Крупные, мелкие	Мелкие	Мелкие	Крупные, мелкие	Мелкие	Крупные, мелкие	Мелкие
Гемолитическая анемия	–/+	++	+	–/+	–/+	–	+
Шистоциты	–/+	++	–/+	–/+	–/+	–	+
Уровень фибриногена	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий	Нормальный/низкий	Нормальный/низкий	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий
Маркер	аФЛ	ADAMTS13	–	–	–	Анти-гепарин-ТФ4	–

Примечание. ГУС – гемолитико-уремический синдром; ЗНО – злокачественные новообразования.

ляются в низких титрах [43, 44]. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что высокие титры аФЛ специфичны для КАФС, а низкий уровень ADAMTS13 – для ТТП (<5%) [42, 43].

Онкологические процессы – при неоплазии повышается риск тромбообразования, а тромботическая микроангиопатия осложняет ведение пациентов, что связано с окклюзией сосудов опухолевыми эмболами или тромбами. В отдельных случаях при онкологических заболеваниях регистрируются низкие титры аФЛ. Их циркуляция не увеличивает риск тромбообразования у пациентов с солидной неоплазией, но при онкогематологических процессах (лимфома Ходжкина) при наличии аФЛ возрастает риск развития тромбозов [44, 45].

Системные инфекции – эта патология, в частности сепсис, может вызывать МАГА и тромботическую микроангиопатию. Отмечаются нарушения коагуляции – от умеренной ее активности до фультимантного ДВС-синдрома. Вирусы, бактерии и простейшие могут индуцировать синтез аФЛ, чаще выявляются аКЛ в низких титрах, что не представляет ни патогенетического, ни клинического интереса [46, 47].

Таким образом, основными дифференциально-диагностическими признаками КАФС являются системная тромботическая микроангиопатия и аФЛ-позитивность. Необходим тщательный сбор анамнеза у пациента для выявления АФС, перенесенных тромбозов, неконтролируемой АГ, малигнизации, инфекций, беременности, использования лекарственных препаратов (химиотерапевтических, гепарина, оральных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста). Немаловажную роль играют инструментальные методы исследования, позволяющие определить локализацию и распространенность процесса (табл. 3) [7, 8]. Следовательно, ключевыми маркерами ГИТ являются антигепарин-ТФ4, ТТП – снижение активности ADAMTS13, КАФС – аФЛ. В спорных ситуациях требуется гистоморфологическое исследование с иммунохимическим анализом пораженного органа для выявления характерных микротромбов.

Лечение

Антикоагулянты. В острой фазе КАФС проводится антикоагулянтная терапия с использованием НФГ или низкомолекулярных гепаринов (НМГ), при этом отмечается доказанное фактически данными повышение выживаемости пациентов, препаратами выбора являються НФГ [48, 49]. Механизм действия гепаринов связан с блокированием тромбообразования посредством подавления активности тромбина, стимуляции фибринолиза, ингибирования системы комплемента и подавления связывания аФЛ на поверхности рецепторов таргетных клеток. После стабилизации состояния пациента переводят на пероральную терапию антагонистами витамина К (АВК) и при достижении целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО), равного 2,0–3,0, НФГ/НМГ отменяют [6]. Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) назначают в исключительных ситуациях при невозможности использования АВК в связи с переносимостью и гиперчувствительностью (рис. 2) [7].

Глюкокортикоиды (ГК). Эти препараты используются для иммуносупрессии и ингибирования цитокинового каскада. Механизм их действия основан на подавлении транскрипционного фактора NF-κB, медиатора, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и тромбообразования. По данным международного регистра пациентов с КАФС (CAPS Registry), более чем в 99% случаев ГК назначаются в комбинации с антикоагулянтами [50]. Рекомендаций в отношении оптимального способа введения, дозы и продолжительности лечения ГК не существует. Как правило, при КАФС применяется пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут в течение 3–5 дней [51].

Плазмаферез. Цель плазмафереза – элиминация циркулирующих аФЛ, иммунных комплексов, цитокинов, ФНОα и компонентов комплемента. Плазмаферез проводят до получения клинического ответа. В 1998 г. R.A. Asherson и соавт. [51] предложили использовать «тройную терапию»: антикоагулянты, ГК и плазмаферез. За 2001–2005 гг. на фоне «тройной терапии» смертность от КАФС снизилась с 53 до 33%, что указывает на эффективность данной комбинации

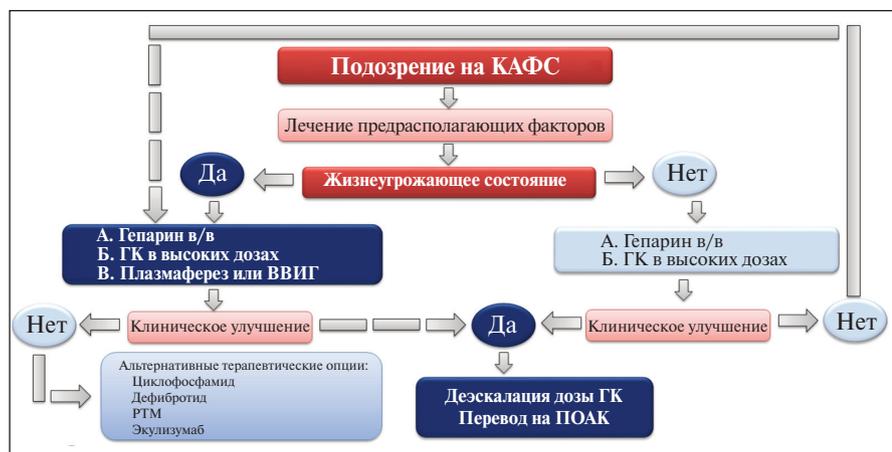


Рис. 2. Алгоритм терапевтической тактики при КАФС. В/в – внутривенное введение
 Fig. 2. Algorithm of therapeutic tactics in CAPS. в/в – intravenous administration

[52, 53]. В исследовании эффективности «тройной терапии» и изолированного применения плазмафереза и ГК с антикоагулянтной терапией, в котором участвовали 502 пациента с КАФС, статистически значимых различий не выявлено. Полученные результаты позволяют говорить об отсутствии преимуществ одновременного использования антикоагулянтов, ГК и плазмафереза. Следовательно, при недоступности данного метода для снижения риска смерти от КАФС можно применять антикоагулянты и ГК без плазмафереза [50]. В качестве заменяющей жидкости чаще используют свежемороженную плазму или раствор альбумина. Свежемороженая плазма содержит естественные антикоагулянты и повышает активность ADAMTS 13.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Препарат используется в комбинации с антикоагулянтами, ГК и/или плазмаферезом и повышает выживаемость пациентов. ВВИГ вводят в дозе 0,4 г/сут/кг в течение 5 дней; при комбинации с плазмаферезом внутривенное введение следует начинать на следующий день после окончания плазмафереза для предотвращения элиминации ВВИГ. Препарат непосредственно взаимодействует с Fc-рецептором, снижает синтез патологических антител и увеличивает их клиренс, что приводит к ингибированию выработки цитокинов, активации системы комплемента и модуляции активности Т-клеток. ВВИГ применяют с осторожностью при высоком риске острого почечного повреждения и тромбоэмболических осложнений, особенно при необходимости отмены антикоагулянтов и высокой вероятности кровотечений. К факторам, ограничивающим применение ВВИГ, относят пожилой возраст, сахарный диабет, АГ, гиперхолестеринемию. Снижение риска тромбоза связано с увеличением уровня гидратации, уменьшением скорости внутривенной инфузии, отказом от гипертонических растворов с низким содержанием глюкозы, особенно при поражении почек [54, 55].

Генно-инженерные биологические препараты. Из препаратов этой группы используют ритуксимаб (РТМ) – химерное моноклональное антитело к CD20-антигенам В-лимфоцитов. При уменьшении числа циркулирующих В-клеток снижается продукция провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6 [55, 56]. РТМ назначается при резистентности системных аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, ССД) к стандартной терапии, в том числе при АФС. Кроме того,

РТМ позволяет более эффективно, чем стандартная терапия, контролировать некритерильные проявления АФС (тромбоцитопению, кожные язвы, когнитивную дисфункцию). G.L. Egge и соавт. [57] наблюдали стабилизацию состояния и снижение уровня аФЛ у 8 из 12 пациентов с рефрактерной тромбоцитопенией и рецидивирующими тромбозами. РТМ используется в качестве второй линии терапии КАФС при отсутствии клинического ответа и неэффективности стандартной терапии [57, 58].

Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к C5-компоненту комплемента, блокирует расщепление, образование, активацию C5a и формирующийся вследствие активации комплемента МАК C5b-9 системы комплемента [59]. Экулизумаб применяется для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного ГУС. При КАФС и его осложнениях экулизумаб уменьшает активность системы комплемента за счет снижения индукции эндотелиоцитов, экспрессии тканевого фактора моноцитов, агрегации тромбоцитов при тромботической микроангиопатии. Описано профилактическое использование экулизумаба у пациентов с рецидивирующим АФС/КАФС. Однако данные о применении экулизумаба при КАФС ограничены и требуют уточнения [60].

Другие терапевтические опции. Циклофосфамид назначается в дозе 0,5–1 г/м² для лечения КАФС при СКВ. Его также используют при неблагоприятном прогнозе у пациентов с первичным АФС [7, 8]. Циклофосфамид показан при высоком уровне аФЛ с целью закрепления эффекта после плазмафереза и/или применения ВВИГ [59].

Дефибротид – полидеоксирибонуклеотид, имеющий антитромботические свойства, снижает прокоагулянтную активность, улучшает фибринолитическую функцию эндотелиоцитов. Простаглицлин, мощный ингибитор агрегации тромбоцитов и вазодилатор, а также фибринолитики (стрептокиназа, урокиназа и активатор тканевого плазминогена) теоретически могут быть полезны для профилактики тромбозов, но их эффективность при КАФС не доказана [55].

Прогноз

Ранее смертность при КАФС достигала 50%. Среди причин летальных исходов лидировали поражение ЦНС (19,5%), сердца (14,1%), легких с развитием ОРДС (7,1%) и инфекции (14,1%). При морфологическом исследовании выявлялись микротромбозы (89%), инфаркты (53,4%), неинфекционный эндокардит (27,6%), тромбоз крупных сосудов (19%). Возраст старше 36 лет, СКВ, поражение легких и почек, позитивность по антинуклеарным антителам ассоциированы с более высокой смертностью. В последние десятилетия смертность уменьшилась до 30%, что может быть связано с улучшением диагностики КАФС и расширением возможностей его лекарственной терапии. По некоторым данным, прогноз улучшается при использовании стратегии «тройной терапии» с применением антикоагулянтов, ГК и/или плазмафереза и ВВИГ. Более чем у 60% больных при проведении эффективной

антикоагулянтной терапии тромбозы после подавления КАФС отсутствовали, у 15% больных в течение 6 лет отмечались АФС-ассоциированные проявления [6, 7].

Профилактика

Главным компонентом профилактики КАФС является пожизненная антикоагулянтная терапия варфарином для предотвращения рецидива тромбоза после острого эпизода КАФС. Выделяют стандартный (МНО 2,0–3,0) и интенсифицированный (МНО >3,0) режимы такого лечения, при этом большинство экспертов отдают предпочтение последнему. Как правило, антикоагулянты назначаются в дозах, превышающих стандартные. При хирургических вмешательствах необходим перевод пациента с варфарина на парентеральную антикоагулянтную терапию НМГ [8, 9, 31]. В интраоперационном периоде рекомендуется свести к минимуму срок отмены антикоагулянтов. В послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний необходимо раннее возобновление антикоагулянтной терапии, поскольку при использовании стандартных ее схем у пациентов с АФС возможно возникновение тромбозов. В послеродовом периоде проводится адекватное парентеральное лечение антикоагу-

лянтами не менее 6 нед. Пациентам с КАФС в анамнезе противопоказаны оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия. При развитии инфекционных заболеваний рекомендуется адекватная антибиотикотерапия независимо от титров аФЛ [7, 8].

Заключение

КАФС – редкое состояние ($\approx 1\%$ при АФС), характеризующееся высокой смертностью в результате образования множественных тромбов в микрососудистом русле жизнеобеспечивающих органов и систем с быстрым развитием и прогрессированием клинических проявлений. В настоящее время требуется исследование патогенетических механизмов АФС и КАФС, которые недостаточно изучены. Необходима настороженность в отношении вероятности развития КАФС у пациента с поражением ≥ 3 органов при формировании множественных микротромбов и аФЛ-позитивности. Своевременная диагностика позволяет в оптимальные сроки начать терапию антикоагулянтами и иммуносупрессивными препаратами (ГК, плазмаферез, ВВИГ, РТМ и экулизумаб), что является ключевым фактором прогноза и повышения выживаемости пациентов с КАФС.

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

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1296–304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
3. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S43–S47. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X.
4. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1869–73. doi: 10.1002/acr.22066.
5. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021;(2):4–15. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(2):4–15. (In Russ.)].
6. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr;10(4):365–74. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522. Epub 2017 Mar 13.
7. Cervera R, Rodriguez-Pinty I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018 Aug;92:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007. Epub 2018 May 18.
8. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014 Jan;3(1):9–17. doi: 10.12860/jnp.2014.03. Epub 2014 Jan 1.
9. Damian LRS, Cristea A. Viral-induced catastrophic antiphospholipid syndrome: two cases with favourable outcome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:330.
10. Kim S, Moskowitz NK, DiCarlo EF, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by sepsis. *HSS J*. 2009 Feb;5(1):67–72. doi: 10.1007/s11420-008-9103-6. Epub 2008 Dec 19.
11. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА и др. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2023;17(1):31–7. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):31–7. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2023-1-31-37.
12. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1066–71. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.009. Epub 2015 Jul 22.
13. Salluh JI, Soares M, De Meis E. Antiphospholipid antibodies and multiple organ failure in critically ill cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(2):79–82. doi: 10.1590/s1807-59322009000200003.
14. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология. 2021;15(4):101–6. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):101–6. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-4-101-106.
15. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, et al. The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2109–14. doi: 10.1007/s10067-007-0634-x. Epub 2007 May 24.
16. Жилиев ЕВ, Дичева ДТ, Гуленченко ЮС и др. Катастрофическое течение антифосфолипидного синдрома. Справочник поликлинического врача. 2011;(5):43–8. [Zhilyaev EV, Dicheva DT, Gulenchenko YuS, et al. Catastrophic course of antiphospholipid syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(5):43–8. (In Russ.)].
17. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):740–6. doi: 10.1136/ard.2006.061671. Epub 2007 Jan 12.
18. Полушин ЮС, Гаврилова ЕГ, Шлык ИВ и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19. Вестник

- анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(1):17-26.
- [Polushin YuS, GavriloVA EG, Shlyk IV, et al. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021;18(1):17-26. (In Russ.)].
19. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Sep;52(9):1635-41. doi: 10.1093/rheumatology/ket167. Epub 2013 May 15.
20. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug 22;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
21. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330-9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52. Epub 2011 May 10.
22. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44. doi: 10.1056/NEJMra1112830.
23. Meager A. Measurement of cytokines by bioassays: theory and application. *Methods*. 2006 Apr;38(4):237-52. doi: 10.1016/j.jymeth.2005.11.005.
24. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1058-66. doi: 10.1056/NEJM200104053441406.
25. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus*. 2013 Jul;22(8):855-64. doi: 10.1177/0961203313491024. Epub 2013 May 30.
26. Espinosa G, Rodriguez-Pinty I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med*. 2017 Sep;59(3):254-68. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03324-9. Epub 2017 May 8.
27. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec;10(2):74-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.005. Epub 2010 Aug 7.
28. Koltitz T, Shiber S, Sharabi I, et al. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol*. 2019 May 10;10:941. doi: 10.3389/fimmu.2019.00941. eCollection 2019.
29. Moll S, Kudrik FJ, Thomas DB. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Hematol*. 2003 Apr;72(4):278-9. doi: 10.1002/ajh.10268.
30. Cervera R, Rodriguez-Pinty I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):699-707. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.002. Epub 2014 Mar 20.
31. Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS). *Blood*. 2015 May 28;125(22):3477-83. doi: 10.1182/blood-2014-11-611129. Epub 2015 Mar 25.
32. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4. doi: 10.1191/0961203303lu3940a.
33. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):586-92. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
34. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):809-17. doi: 10.1056/NEJMcp052967.
35. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2008 Jul;121(7):632-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.012.
36. Gruel Y, Rupin A, Watier H, et al. Anticardiolipin antibodies in heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Res*. 1992 Sep 1;67(5):601-6. doi: 10.1016/0049-3848(92)90020-b.
37. Alpert D, Mandl LA, Erkan D, et al. Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with IgM antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):395-401. doi: 10.1136/ard.2007.074476. Epub 2007 Jul 20.
38. Круглый ЛБ, Фомичева ОА, Власова ЭЕ и др. Антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения: опыт проведения ангиопластики ствола левой коронарной артерии (клинический случай). *Кардиологический вестник*. 2014;9(2):76-84. [Krugly LB, Fomicheva OA, Vlasova EE, et al. Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: an experience of angioplasty and stenting of the left main coronary artery performing (clinical case). *Kardiologicheskii vestnik*. 2014;9(2):76-84. (In Russ.)].
37. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1999 Jun;42(2):381-9. doi: 10.1097/00003081-199906000-00022.
38. Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jan;17(1):482. doi: 10.1007/s11926-014-0482-z.
39. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3260-4. doi: 10.1002/art.20551.
40. Matsuda J, Sanaka T, Gohchi K, et al. Occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies in association with a decreased activity of von Willebrand factor-cleaving protease. *Lupus*. 2002;11(7):463-4. doi:10.1191/0961203302lu230xx.
41. Montecucco C, Di Lauro M, Bobbio-Palavicini E, et al. Anti-phospholipid antibodies and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Rheumatol*. 1987 Oct-Dec;5(4):355-8.
42. Ardiles LG, Olavarria F, Elgueta M, et al. Anticardiolipin antibodies in classic pediatric hemolytic-uremic syndrome: a possible pathogenic role. *Nephron*. 1998;78(3):278-83. doi: 10.1159/000044936.
43. Кирсанова ТВ, Федорова ТА, Гурбанова СР и др. Эффективность плазмообмена в терапии рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с беременностью. *Акушерство и гинекология*. 2021;(6):186-91. [Kirsanova TV, Fedorova TA, Gurbanova SR, et al. Plasma exchange efficiency in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome recurrence associated with pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(6):186-91. (In Russ.)].
44. Font C, Vidal L, Espinosa G, et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):222-7. doi: 10.1016/j.autrev.2010.10.006. Epub 2010 Oct 16.
45. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J*. 2004;5(4):341-6. doi: 10.1038/sj.thj.6200377.
46. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3-4):240-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008. Epub 2009 Mar 26.
47. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Oct;11(10):586-96. doi: 10.1038/nrrheum.2015.88. Epub 2015 Jun 30.
48. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):265S-286S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.265S.
49. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004 Nov;10(11):1222-6. doi: 10.1038/nm1121. Epub 2004 Oct 17.
50. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):755-7. doi: 10.1177/0961203312436866.
51. Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998 May;77(3):195-207. doi: 10.1097/00005792-199805000-00005.
52. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R,

- et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2568-76. doi: 10.1002/art.22018.
53. Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Erkan D, et al; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1264-70. doi: 10.1093/rheumatology/key082.
54. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005 Dec;29(3):173-84. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:173.
55. Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011 Sep;10(11):664-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.031. Epub 2011 May 1.
56. Erkan D, Vega J, Ramyn G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):464-71. doi: 10.1002/art.37759.
57. Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus.* 2008 Jan;17(1):50-5. doi: 10.1177/0961203307085251.
58. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013 Sep;12(11):1085-90. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.004. Epub 2013 Jun 15.
59. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2719-23. doi: 10.1002/art.34440.
60. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med.* 2006 May-Jun;21(3):144-59. doi: 10.1177/0885066606287041.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.04.2023/25.05.2023/28.05.2023

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.

Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Гаффарова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>
Демидова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Ассоциация полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs10499194) и *TNF-α* (rs1800629) с предрасположенностью к системной красной волчанке с ювенильным началом и ее клиническим фенотипам в российской педиатрической популяции

Крылов М.Ю., Каледа М.И., Самаркина Е.Ю.

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

Многочисленные исследования последнего времени показали, что полиморфизмы генов *TNFAIP3* и *TNF-α* связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, включая системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию, ревматоидный артрит, псориаз и др. Однако результаты исследований, посвященных изучению ассоциаций между этими полиморфизмами и риском развития СКВ у детей, неоднозначны и малочисленны.

Цель исследования – проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNF-α* с предрасположенностью к ювенильной СКВ (юСКВ) и ее клиническим фенотипам в российской детской популяции.

Материал и методы. Оба полиморфизма были изучены методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени у 63 детей (15 мальчиков и 48 девочек) с достоверным диагнозом юСКВ, средний возраст которых составил 12,3±3,2 года (3–17 лет), а средняя длительность заболевания – 4,1±2,4 года. В качестве контроля были использованы данные о частоте генотипов и аллелей соответствующих генных полиморфизмов *TNFAIP3* и *TNF-α* у 309 здоровых неродственных доноров крови в возрасте старше 18 лет (20–45 лет).

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что частота мутантного аллеля rs10499194Т гена *TNFAIP3* у пациентов с юСКВ была значимо ниже по сравнению с контролем (20,6 и 30,7%; $p=0,023$), а его носительство незначительно снижало риск развития СКВ (отношение шансов, ОШ 0,58; 95% доверительный интервал, ДИ 0,32–1,05; $p=0,053$). Частота мутантного аллеля rs1800629А гена *TNF-α* была незначительно выше при юСКВ по сравнению с контролем (соответственно 38,1 и 26,2%; $p=0,056$), а его носительство незначительно повышало риск развития СКВ (ОШ 1,73; 95% ДИ 0,93–3,16; $p=0,056$). Анализ распределения частот генотипов rs10499194 в группах пациентов с артритом и без такового выявил значимые различия ($p=0,003$). Носительство генотипов с мутантным аллелем Т (СТ+ТТ генотипы) при юСКВ статистически значимо снижало риск развития артрита ($p=0,003$). В то же время у носителей хотя бы одного аллеля С риск возникновения артрита был в 3,76 раз выше, чем у носителей другого аллеля ($p=0,006$). Не выявлено связи rs1800629 полиморфизма гена *TNF-α* с клиническими фенотипами юСКВ.

Заключение. Мутантный аллель rs10499194Т статистически значимо снижает риск развития артрита как одного из клинических проявлений юСКВ, а мутантный аллель rs1800629А гена *TNF-α* связан с тенденцией к повышению риска развития юСКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; ген *TNFAIP3*; полиморфизм rs10499194; ген *TNF-α*; полиморфизм rs1800629; клинический фенотип; артрит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Каледа МИ, Самаркина ЕЮ. Ассоциация полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs10499194) и *TNF-α* (rs1800629) с предрасположенностью к системной красной волчанке с ювенильным началом и ее клиническим фенотипам в российской педиатрической популяции. Современная ревматология. 2023;17(3):16–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-16-21

Association of *TNFAIP3* (rs10499194) and *TNF-α* (rs1800629) gene polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus with juvenile onset and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population

Krylov M. Yu., Kaleda M. I., Samarkina E. Yu.

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

Numerous recent studies have shown that *TNFAIP3* and *TNF-α* gene polymorphisms are associated with susceptibility to certain autoimmune and inflammatory diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, psoriasis, etc. However, the results of studies on associations between these polymorphisms and the risk of developing SLE in children are ambiguous and few in number. **Objective:** to test the hypothesis of a possible association between the rs10499194 polymorphism of the *TNFAIP3* gene and the rs1800629 polymorphism of the *TNF-α* gene with susceptibility to juvenile SLE (jSLE) and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population.

Material and methods. Both polymorphisms were studied by allele-specific real-time polymerase chain reaction in 63 children (15 boys and 48 girls) with a confirmed diagnosis of jSLE, whose mean age was 12.3 ± 3.2 years (3–17 years), and the mean duration of the disease was 4.1 ± 2.4 years. Data on the frequency of genotypes and alleles of the corresponding *TNFAIP3* and *TNF- α* gene polymorphisms in 309 healthy unrelated blood donors over the age of 18 years (20–45 years) were used as controls.

Results and discussion. The study showed that the frequency of the rs10499194T mutant allele of the *TNFAIP3* gene in patients with jSLE was significantly lower compared to the control (20.6 and 30.7%; $p=0.023$), and its carriage slightly reduced the risk of developing SLE (odds ratio, OR 0.58; 95% confidence interval, CI 0.32–1.05, $p=0.053$). The frequency of the rs1800629A mutant allele of the *TNF- α* gene was slightly higher in jSLE compared with controls (38.1 and 26.2%, respectively; $p=0.056$), and its carriage slightly increased the risk of developing SLE (OR 1.73; 95% CI 0.93–3.16; $p=0.056$). An analysis of the frequency distribution of the rs10499194 genotypes in groups of patients with and without arthritis revealed significant differences ($p=0.003$). Carrying genotypes with the mutant T allele (CT+TT genotypes) in jSLE significantly reduced the risk of developing of arthritis ($p=0.003$). At the same time, the risk of arthritis in carriers of at least one C allele was 3.76 times higher than in carriers of the other allele ($p=0.006$). No relationship was found between the rs1800629 *TNF- α* gene polymorphism and the clinical phenotypes of jSLE.

Conclusion. The rs10499194T mutant allele statistically significant reduces the risk of arthritis development as one of the clinical manifestations of jSLE, and the rs1800629A mutant allele of the *TNF- α* gene is associated with a tendency to increase the risk of jSLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset; *TNFAIP3* gene; polymorphism rs10499194; *TNF- α* gene; polymorphism rs1800629; clinical phenotype; arthritis.

Contact: Mikhail Yuriyevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Kaleda MI, Samarkina EYu. Association of *TNFAIP3* (rs10499194) and *TNF- α* (rs1800629) gene polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus with juvenile onset and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):16–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-16-21

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое воспалительное и сложное системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов (кожа, суставы, кровь, почки, нервная система) и разнообразием клинических проявлений [1, 2]. В развитии СКВ участвуют генетические и средовые факторы [3]. При ювенильном дебюте СКВ (юСКВ) чаще выявляются семейная агрегация и высокая частота рецидивов [4]. Согласно последним исследованиям, СКВ рассматривается как полигенная генетическая модель, которая может включать до 100 генов, причем каждый ген частично участвует в манифестации заболевания [5]. В исследовании полногеномных ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) были обнаружены многие потенциальные генетические факторы, включая некоторые локусы восприимчивости, не связанные с HLA-локусом [6–8]. Среди установленных ассоциаций были выявлены генетические локусы, задействованные в патогенезе СКВ, одним из которых является ген *TNFAIP3*.

Ген *TNFAIP3* — это *TNF- α* -индуцированный белок 3, расположенный на хромосоме 6q23, который кодирует фермент, модифицирующий убиквитин (известный как белок A20). В качестве убиквитин-модифицирующего белка A20 является частью сигнального пути ядерного фактора κ B (NF- κ B) и может ингибировать его функционирование путем модификации убиквитином специфических сигнальных молекул. Показано, что нарушение экспрессии A20 вызывает развитие нескольких аутоиммунных заболеваний человека [9]. Изучение миелодиспецифичных мышей с дефицитом A20 продемонстрировало, что у нокаутированных по белку A20 мышей возможно спонтанное возникновение тяжелого деструктивного полиартрита с некоторыми признаками ревматоидного артрита (РА) [10]. Кроме того, потеря A20 в клетках может спровоцировать прогрессирующую воспалительную реакцию и развитие аутоиммунной патологии [11]. М. Коол и соавт. [12] было установлено, что контроль активации дендритных клеток (ДК), осуществляемый белком

A20, имеет важное значение для развития системного аутоиммунитета. Отмечено, что A20 играет значительную роль в регуляции созревания и функции ДК. Эти клетки с неактивным белком A20 способны ингибировать регуляторные Т-клетки (Tregs), Т-хелперные клетки (Th), а также гиперактивированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые продуцируют интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли (ФНО) α [13]. В многочисленных исследованиях последнего времени показано, что полиморфизмы гена *TNFAIP3* связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным воспалительным заболеваниям, включая СКВ, системный склероз, РА и псориаз [14–17].

Ген *TNF- α* — знание цитокиновых профилей при СКВ позволяет по-новому оценивать его роль в патогенезе и различных клинических аспектах этого заболевания. Некоторые цитокины, такие как ИЛ6, ИЛ10, интерферон α (ИФН α) и ФНО α , могут служить биомаркерами для мониторинга активности и прогнозирования тяжести СКВ [18, 19]. Кроме того, контроль экспрессии цитокинов потенциально может стать одним из терапевтических подходов к терапии СКВ [20]. Например, ФНО α является наиболее важным провоспалительным цитокином, поскольку может способствовать нарушению иммунной регуляции, входить в число факторов, вероятно ответственных за продукцию аутоантител, непосредственно участвовать в механизмах апоптоза [21] и патогенезе некоторых ревматических заболеваний, таких как РА [22]. При СКВ роль ФНО α менее ясна. Наиболее изученными являются биаллельные полиморфизмы промоторной области *TNF- α* 308 G/A и *TNF- α* 238 G/A [23]. В некоторых генетических исследованиях наблюдалась связь между полиморфизмом *TNF- α* -308 G/A и клиническими особенностями СКВ [24]. Скуловая и дискоидная сыпь, язвы полости рта, серозит и гематологические нарушения были связаны с полиморфизмом -308A/G гена *TNF- α* в тайваньской когорте [25], а феномен Рейно — с полиморфизмом -863A гена *TNF- α* в тайской когорте [26]. Во многих независимых исследованиях и нескольких метаанализах показано, что эти полиморфизмы,

особенно аллель $TNF-\alpha$ -308A, обуславливают восприимчивость к СКВ и РА и тяжесть этих заболеваний [27, 28]. Кроме того, о важной роли данного цитокина в развитии иммунных заболеваний свидетельствует улучшение клинических показателей у пациентов с СКВ после лечения рекомбинантными антителами к ФНО α [29]. Ювенильный дебют встречается у 20% больных СКВ. В исследовании S. Jimenez-Morales и соавт. [30] была подтверждена концепция, согласно которой $TNF-\alpha$ является генетическим фактором риска развития астмы, СКВ и ювенильной формы РА у мексиканских детей. В крупном национальном испанском когортном исследовании установлено значительное сходство клинических и серологических параметров у пациентов с юСКВ и взрослых больных СКВ [31]. Основные различия заключались в более выраженной активности и тяжести заболевания, большем числе органических поражений у детей по сравнению со взрослыми пациентами. В итальянской когорте были изучены генные полиморфизмы при трех разных аутоиммунных заболеваниях – СКВ, РА и первичном синдроме Шегрена. Авторы подтвердили важное значение вариантных аллелей гена $TNFAIP3$ в развитии аутоиммунных заболеваний и наличие у них общих генетических предрасполагающих факторов [32]. Китайские исследователи провели секвенирование всего экзома у 52 детей с СКВ и у 12 из них выявили связь с заболеванием мутаций в пяти различных генах: $SLC7A7$, $NRAS$, $TNFAIP3$, $PIK3CD$ и IDS [33]. В другом китайском исследовании было обнаружено, что полиморфизмы гена $TNFAIP3$ ассоциируются с несколькими аутоиммунными заболеваниями. Был сделан вывод о том, что $TNFAIP3$ является геном предрасположенности к СКВ в популяции ханьцев [34].

Цель настоящего исследования – проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs10499194 гена $TNFAIP3$ и полиморфизма rs1800629 гена $TNF-\alpha$ с предрасположенностью к юСКВ и некоторым ее клиническим фенотипам в русской детской популяции. Подобного исследования в России не проводилось.

Материал и методы

Пациенты и контрольные субъекты. В настоящее исследование было включено 63 пациента с юСКВ (15 мальчиков и 48 девочек), средний возраст которых составлял $12 \pm 3,2$ года (3–17 лет), а средняя длительность заболевания – $4,1 \pm 2,4$ года. Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2016–2019 гг. В качестве контроля были использованы данные о частоте генотипов и аллелей соответствующих полиморфизмов генов $TNFAIP3$ и $TNF-\alpha$ у 309 здоровых неродственных доноров крови старше 18 лет (20–45 лет). Мы руководствовались отсутствием доказательств наличия корреляции между аллелями изучаемых генов и возрастом [30, 31, 35]. Диагноз юСКВ соответствовал критериям ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [36] и SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [37].

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

Генотипирование в режиме реального времени. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная

ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» («ДНК-Технология», Москва, Россия). Частоты полиморфизмов генов $TNFAIP3$ и $TNF-\alpha$ оценивались с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченые праймеры и зонды были разработаны и синтезированы в компании «СИНТОЛ» (Москва, Россия). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя, использовался термоциклер ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, Россия).

Результаты

Частоты аллелей и генотипов. Были генотипированы полиморфизмы rs10499194 гена $TNFAIP3$ и rs1800629 гена $TNF-\alpha$ у 63 пациентов с юСКВ. В табл. 1 приведены демографические и клинико-лабораторные характеристики этой группы. Соотношение девочек и мальчиков в изученной группе составило 3:1. В табл. 2 представлены клинические фенотипы, встречавшиеся у пациентов с частотой более 40%. Распределение генотипов и аллелей rs10499194 гена $TNFAIP3$ и rs1800629 гена $TNF-\alpha$ в группе юСКВ и контрольной группе не имело существенных отклонений от равновесия Харди–Вайнберга. Анализ распределения частот аллелей гена $TNFAIP3$ показал статистически значимые различия между группой юСКВ и контролем ($p=0,023$; см. табл. 2). Частота аллеля rs10499194T у пациентов с юСКВ была статистически значимо ниже, чем в контроле, и составляла 20,6 и 30,7% соответственно ($p=0,023$). Частота гетерозиготного генотипа СТ у больных юСКВ и в контроле практически не различалась: 34,9 и 41,5% соответственно ($p=0,337$). В рецессивной генетической модели частота объединенных генотипов (СТ+ТТ) в когорте пациентов была незначительно ниже по сравнению с контролем: 38,1 и 51,5% соответственно ($p=0,053$).

Анализ распределения частот аллелей rs1800629 G/A гена $TNF-\alpha$ выявил незначительно более высокую частоту мутантного аллеля А в группе юСКВ по сравнению с конт-

Таблица 1. Характеристика пациентов с юСКВ, n (%)
Table 1. Characteristics of patients with jSLE, n (%)

Показатель	Значение
Возраст дебюта заболевания, годы*	$12 \pm 3,2$
Мужской пол	15 (23,8)
Женский пол	48 (76,2)
Артрит	46 (73,0)
Острое поражение кожи	50 (79,4)
Алопеция	26 (41,3)
Почечная патология	26 (41,3)
Лейкопения	40 (63,5)
Гипокомплементемия	34 (54,0)
АНА+	63 (100)
Анти-дсДНК+	54 (85,7)

Примечание. * – данные представлены как $M \pm \sigma$: АНА – антинуклеарные антитела; анти-дсДНК – антитела к дуплексной ДНК.

ролем (19,9 и 13,6% соответственно; $p=0,071$; см. табл. 2). Частота генотипов с минорным аллелем А (GA+AA) в группе юСКВ была незначительно выше, чем в контроле (38,1 и 26,2% соответственно; $p=0,056$).

Далее был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов двух полиморфизмов между группами пациентов с разными фенотипическими проявлениями юСКВ, представленными в табл. 1. Из указанных в табл. 1 фенотипов только предрасположенность к артриту была связана с полиморфизмом *TNFAIP3* (табл. 3).

При анализе распределения частот генотипов в группах пациентов с артритом и без такового отмечены статистически значимые различия ($p=0,005$).

Носительство генотипов с мутантным аллелем Т (генотипы СТ+ТТ) и низкая частота аллеля rs1800629Т у пациентов ассоциировались со сниженным риском развития артрита (ОШ 0,15; $p=0,003$ и ОШ 0,27; $p=0,006$ соответственно). Вместе с тем носители хотя бы одного аллеля С дикого типа rs1800629 имели в 3,76 раз более высокий риск возникновения артрита по сравнению с носителями мутантного аллеля ($p=0,006$).

Оценка распределения частот аллелей и генотипов rs1800629 полиморфизма гена *TNF- α* не показала связи этого полиморфизма с клиническими фенотипами юСКВ. Также не выявлено связи двух полиморфизмов с другими клиническими фенотипическими вариантами юСКВ, включая гендерную принадлежность и возраст дебюта юСКВ.

Обсуждение. В настоящем пилотном исследовании мы впервые в российской детской популяции предприняли попытку оценить вклад полиморфизмов двух генов *TNFAIP3* и *TNF- α* в предрасположенность к СКВ. Ген *TNFAIP3* кодирует убиквитин-модифицирующий фермент A20, являющийся критическим регулятором сигнального пути NF- κ B, который, как известно, участвует в активации иммунологических и аутореактивных процессов. Было обнаружено, что несколько генетических полиморфизмов гена *TNFAIP3* связано с различными аутоиммунными заболеваниями у взрослых, включая РА [16], СКВ [14], системный склероз [15], псориаз [17] и др.

В нашем исследовании впервые показано, что мутантный аллель Т полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* снижал риск возникновения юСКВ (ОШ 0,59; $p=0,023$). Кроме того, этот аллель уменьшал риск развития артрита – одного из

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNF- α* в группе пациентов с юСКВ и контрольной группе, n (%)

Table 2. Distribution of allele and genotyp frequencies of rs10499194 of the *TNFAIP3* gene and rs1800629 of the *TNF- α* gene in the group of patients with jSLE and in the control group, n (%)

Ген/аллели/генотипы	Больные юСКВ	Контроль	ОШ (95% ДИ)	p
<i>TNFAIP3</i>:				
С	100 (79,4)	428 (69,3)	1,71 (1,06–2,83)	
Т	26 (20,6)	190 (30,7)	0,59 (0,35–0,95)	0,023
СТ	22 (34,9)	128 (41,5)	0,76 (1,13–5,04)	0,337
ТТ	2 (3,2)	31 (10,0)	0,29 (0,56–14,44)	0,081
СТ+ТТ	24 (38,1)	159 (51,5)	0,58 (0,32–1,05)	0,053
<i>TNF-α</i>:				
А	25 (19,9)	84 (13,6)	1,57 (0,92–2,63)	0,071
GA	23 (34,9)	78 (25,2)	1,70 (0,91–3,12)	0,067
AA	1 (3,2)	3 (0,97)	1,65 (0,03–20,84)	0,525
GA+AA	24 (38,1)	81 (26,2)	1,73 (0,93–3,16)	0,056

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены значимые различия между сравниваемыми показателями.

клинических проявлений юСКВ (ОШ 0,27; $p=0,006$). В предыдущих работах не выявлено однозначной взаимосвязи полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с иммунными нарушениями. R.R. Graham и соавт. [38] подтвердили, что rs10499184 был положительно связан с риском СКВ и РА в исследовании GWAS. В то же время мутация в rs10499194 оказывала защитное действие при некоторых аутоиммунных заболеваниях. В частности, R.M. Plenge и соавт. [39] в исследовании GWAS установили, что минорный аллель в rs10499194 был связан с устойчивостью к РА. В метаанализе M.J. Wang и соавт. [40] зафиксирован пониженный риск развития РА в европейских популяциях и его отсутствие в азиатских когортах в случае наличия полиморфизмов rs10499194, rs13207033 гена *TNFAIP3*.

Таким образом, наше исследование подтвердило связь аллеля rs10499194Т в гене *TNFAIP3* с пониженным риском развития юСКВ и артрита как одного из клинических проявлений юСКВ. Роль вариантов промоторной области гена *TNF- α* при СКВ в настоящее время достаточно известна. Наиболее изученными являются биаллельные полиморфизмы TNF- α 308 G/A и TNF- α 238 G/A, расположенные в промоторной области гена. По данным S. Jimenez-Morales и соавт. [30], у мексиканских детей младше 16 лет эти полиморфизмы связаны с восприимчивостью к астме, СКВ и РА, а также с тяжестью этих заболеваний, особенно это касается аллеля TNF- α -308A. В недавнем метаанализе, включавшем 41 опубликованное исследование, отмечалась связь минорного аллеля (А) и генотипа AA полиморфизма *TNF- α* (G-308A) с предрасположенностью к развитию СКВ во взрослой популяции [41]. Мы показали, что носители хотя

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* у пациентов с юСКВ с артритом и без него, n (%)

Table 3. Frequency distribution of genotypes and alleles of the rs10499194 polymorphism of the *TNFAIP3* gene in patients with jSLE with and without arthritis, n (%)

Артрит	Генотипы				Аллели	
	СС	СТ	ТТ	СТ+ТТ	С	Т
Есть (n=46)	34 (73,9)	11 (23,9)	1 (2,2)	12 (26,1)	79 (85,9)	13 (14,1)
Нет (n=17)	5 (29,4)	11 (64,7)	1 (5,9)	12 (70,6)	21 (61,8)	13 (38,2)
ОШ (95% ДИ)	6,80 (1,72–29,14) $p=0,003$			0,15 (0,03–0,58) $p=0,003$	3,76 (1,37–10,23) $p=0,006$	0,27 (0,10–0,73) $p=0,006$

бы одного аллеля А (генотипы GA+AA) rs1800629 полиморфизма гена *TNF-α* имеют тенденцию к повышению риска развития юСКВ (ОШ 1,73; $p=0,056$). Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, С.С. Parks и соавт. [42] обнаружили статистически значимую ассоциацию носительства аллеля -308А гена *TNF-α* с повышенным риском развития СКВ у взрослых европейцев (ОШ 2,3), но не афроамериканцев. Авторы также выявили комбинацию генотипов HLA-DR3, *TNF-α*-308А и *IL-1α*-889С/С, которая в 8 раз увеличивала риск возникновения СКВ (ОШ 8,0; $p=0,00001$).

Наша работа имеет ограничения, связанные с небольшим количеством пациентов, что снижает ее статистическую силу и подтверждает необходимость дальнейшего изучения данной

проблемы на более многочисленных выборках пациентов и в разных этнических группах.

Заключение. Мутантный аллель Т rs10499194 полиморфизма гена *TNFAIP3* статистически значимо уменьшает риск развития артрита как одного из клинических проявлений юСКВ, а мутантный аллель А полиморфизма rs1800629 G/A гена *TNF-α* в рецессивной модели ассоциирован с тенденцией к повышению риска развития юСКВ.

Благодарности

Выражаем признательность врачам детского отделения (руководитель — к.м.н. И.П. Никишина) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28; 358(9): 929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
- Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 342-91.
- Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009 Nov;41(11):1234-7. doi: 10.1038/ng.472. Epub 2009 Oct 18.
- Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, et al. Familial aggregation of autoimmune diseases in childhood and adulthood systemic lupus erythematosus. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1392.
- Yuan YJ, Luo XB, and Shen N. Current advances in lupus genetic and genomic studies in Asia. *Lupus.* 2010 Oct;19(12):1374-83. doi: 10.1177/0961203310376639.
- Musone SL, Taylor KE, Lu TT, et al. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008 Sep; 40(9):1062-4. doi: 10.1038/ng.202.
- Nititham J, Taylor KE, Gupta R, et al. Meta-analysis of the TNFAIP3 region in psoriasis reveals a risk haplotype that is distinct from other autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2015 Mar;16(2):120-6. doi: 10.1038/gene.2014.75. Epub 2014 Dec 18.
- Chen S, Wang Q, Wu Z, et al. Genetic association study of TNFAIP3, IFIH1, IRF5 polymorphisms with polymyositis/dermatomyositis in Chinese Han population. *PLoS One.* 2014 Oct 22;9(10):e110044. doi: 10.1371/journal.pone.0110044. eCollection 2014.
- Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol.* 2009 Aug;30(8): 383-91. doi: 10.1016/j.it.2009.05.007. Epub 2009 Jul 28.
- Matmati M, Jacques P, Maelfait J, et al. A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2011 Aug 14; 43(9):908-12. doi: 10.1038/ng.874.
- Chu Y, Vahl JC, Kumar D, et al. B cells lacking the tumor suppressor TNFAIP3/A20 display impaired differentiation and hyperactivation and cause inflammation and autoimmunity in aged mice. *Blood.* 2011 Feb 17; 117(7):2227-36. doi: 10.1182/blood-2010-09-306019. Epub 2010 Nov 18.
- Kool M, van Loo G, Waelpuut W, et al. The ubiquitin-editing protein A20 prevents dendritic cell activation, recognition of apoptotic cells, and systemic autoimmunity. *Immunity.* 2011 Jul 22;35(1):82-96. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.013. Epub 2011 Jun 30.
- Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor-kappaB in autoimmunity. *Trends Immunol.* 2013 Jun;34(6):282-9. doi: 10.1016/j.it.2013.01.004. Epub 2013 Feb 20.
- Liu X, Qin H, Wu J, Xu J. Association of TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: A meta-analysis. *Gene.* 2018 Aug 20;668:155-65. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.062. Epub 2018 May 18.
- Allanore Y, Saad M, Dieude P, et al. Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7(7): e1002091. doi: 10.1371/journal.pgen.1002091. Epub 2011 Jul 7.
- Zhang L, Yuan X, Zhou Q, et al. Associations Between TNFAIP3 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis Risk: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2017 May;48(4): 386-92. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.08.003. Epub 2017 Sep 6.
- Li XL, Yu H, Wu GS. Investigating the genetic association of HCP5, SPATA2, TNIP1, TNFAIP3 and COG6 with psoriasis in Chinese population. *Int J Immunogenet.* 2014 Dec; 41(6):503-7. doi: 10.1111/iji.12150. Epub 2014 Sep 27.
- Yap DY, Lai KN. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:365083. doi: 10.1155/2010/365083. Epub 2010 May 6.
- Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity. *Cytokine.* 2006 Aug; 35(3-4):148-53. doi: 10.1016/j.cyt.2006.07.023. Epub 2006 Oct 5.
- Aringer M, Smolen JS. Tumor necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus.* 2004;13(5): 344-7. doi: 10.1191/0961203303lu1024oa.
- Aringer M, Smolen JS. Complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(4):172-7. doi: 10.1186/ar770. Epub 2003 May 14.
- Joseph A, Brasington R, Kahl L, et al. Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S204-15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.067.
- Zuniga J, Vargas-Alarcon G, Hernandez-Pacheco G, et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Genes Immun.* 2001 Nov;2(7):363-6. doi: 10.1038/sj.gene.6363793.
- Azizah MR, Kuak SH, Ainol SS, et al. Association of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism with susceptibility and clinical-immunological findings of systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2004 Jun-Sep;22(2-3):159-63.
- Lin YJ, Chen RH, Wan L, et al. Association of TNF-α gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Taiwanese patients. *Lupus.* 2009 Oct;18(11):974-9. doi: 10.1177/0961203309105361.
- Hirankarn N, Avihingsanon Y, Wongpiya-bovorn J. Genetic susceptibility to SLE is associated with TNF-alpha gene polymorphism -863, but not -308 and -238, in Thai population. *Int J Immunogenet.* 2007 Dec;34(6):425-30. doi: 10.1111/j.1744-313X.2007.00715.x.
- Lee YH, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur J Hum*

- Genet.* 2006 Mar;14(3):364-71. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201566.
28. Lee YH, Ji JD, Song GG. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: A meta-analysis. *J Rheumatol.* 2007 Jan; 34(1):43-9. Epub 2006 Nov 15.
29. Aringer A, Steiner G, Graninger WB, et al. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):274-9. doi: 10.1002/art.22327.
30. Jimenez-Morales S, Velazquez-Cruz R, Ramirez-Bello J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol.* 2009 Apr; 70(4):251-6. doi: 10.1016/j.humimm.2009.01.027. Epub 2009 Feb 4.
31. Torrente-Segarra V, Monte TCS, Rua-Figueroa I, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol* Nov-Dec 2017;35(6):1047-1055.
32. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjogren Syndrome-Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res.* 2019 Aug 27;2019:6728694. doi: 10.1155/2019/6728694.
33. Li G, Liu H, Li Y, et al. Genetic heterogeneity in Chinese children with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jan-Feb;39(1):214-22. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/zte897.
34. Han JW, Wang Y, Li HB, et al. Single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 are associated with systemic lupus erythematosus in Han Chinese population. *Int J Immunogenet.* 2016 Apr;43(2):96-100. doi: 10.1111/iji.12250.
35. Lopez P, Gomez J, Prado C, et al. Influence of functional interleukin 10/tumor necrosis factor-alpha polymorphisms on interferon-alpha, IL-10, and regulatory T cell population in patients with systemic lupus erythematosus receiving antimalarial treatment. *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1559-66. Epub 2008 Jun 15.
36. 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.
37. 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.
38. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008 Sep;40(9):1059-61. doi: 10.1038/ng.200.
39. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2007 Dec;39(12):1477-82. doi: 10.1038/ng.2007.27. Epub 2007 Nov 4.
40. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, et al. TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2016 Dec 13;7(50):82933-82942. doi: 10.18632/oncotarget.12638.
41. Mahto H, Tripathy R, Meher BM, et al. TNF- α promoter polymorphisms (G-238A and G-308A) are associated with susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and *P. falciparum* malaria: a study in malaria endemic area. *Sci Rep.* 2019 Aug 13;9(1):11752. doi: 10.1038/s41598-019-48182-5.
42. Parks CG, Pandey JP, Dooley MA, et al. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-beta in a population-based study of systemic lupus erythematosus: associations and interaction with the interleukin-1alpha-889 C/T polymorphism. *Hum Immunol.* 2004 Jun;65(6):622-31. doi: 10.1016/j.humimm.2004.03.001.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2022/20.03.2023/27.03.2023

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.

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

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

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Ретроспективный анализ случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у детей в Республике КОМИ

Кораблева Н.Н.^{1,2}, Паюсова О.Р.¹, Берестнев Е.В.¹, Тарбеева О.Н.²,
Мезенцева А.С.², Безуглая Т.В.³

¹ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар;

²ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми, Сыктывкар;

³ГБУЗ Республики Коми «Республиканская инфекционная больница», Сыктывкар

¹Россия, 167001, Сыктывкар, Октябрьский проспект, 55; ²Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6;

³Россия, 167002, Сыктывкар, ул. Гаражная, 6

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д) – новая и относительно редкая нозология у детей, связанная с инфекцией COVID-19, которая характеризуется тяжелым полиорганным поражением и представляет непосредственную угрозу жизни.

Цель исследования – анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов с МВС-Д, ассоциированным с инфекцией COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ Республики Коми «Республиканская инфекционная больница» и ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 15 пациентов. Диагноз был верифицирован на основании Методических рекомендаций Минздрава России (версия от 03.07.2020). Оценивались результаты клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов в сравнении с данными литературы.

Результаты и обсуждение. Распространенность МВС-Д в Республике Коми составила 5,5 на 100 тыс. человек до 18 лет. В исследуемой когорте преобладали лица мужского пола (66,7%), медиана возраста – 3 года. 46,7% случаев пришлось на возраст от 8 до 14 лет. В дебюте клинических проявлений у всех больных наблюдались лихорадка и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. У 80% детей выявлены патологические изменения кожи и слизистых оболочек, а также респираторные нарушения. Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы отмечено в 66,7% случаев. Реже встречалось поражение мочевыделительной системы. При анализе лабораторных данных отмечены повышение уровня маркеров воспаления, а также лимфопения и нейтрофилез. Большинство пациентов получали терапию внутривенным иммуноглобулином и системными глюкокортикоидами, а также антикоагулянтами и ацетилсалициловой кислотой. Исходы заболевания в большинстве наблюдений оказались благоприятными, у 6,7% больных зафиксирован летальный исход.

Заключение. Проведенный анализ случаев МВС-Д иллюстрирует высокую частоту сероконверсии на вирус SARS-CoV-2, преобладание лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола (соотношение 2:1), превалирование возрастной группы до 4 лет, гетерогенность клинических проявлений и в целом благоприятный прогноз. Разнообразие клинических признаков COVID-19 требует высокой степени настороженности в отношении МВС-Д, а также разработки прогностического инструмента – «индекса подозрения на МВС-Д».

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром у детей; осложнение COVID-19; клиническая картина; лечение.

Контакты: Наталья Николаевна Кораблева; kemcard@yandex.ru

Для ссылки: Кораблева НН, Паюсова ОР, Берестнев ЕВ, Тарбеева ОН, Мезенцева АС, Безуглая ТВ. Ретроспективный анализ случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у детей в Республике КОМИ. Современная ревматология. 2023;17(3):22–29. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-22-29

Retrospective analysis of cases of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in children in the Republic of Komi

Korableva N.N.^{1,2}, Payusova O.R.¹, Berestnev E.V.¹, Tarbeyeva O.N.², Mezentseva A.S.²,
Bezuglaya T.V.³

¹Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar; ²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Komi, Syktyvkar; ³Republican Infectious Diseases Hospital, Syktyvkar
¹55, Oktyabrsky Prospect, Syktyvkar 167001, Russia; ²116/6, Pushkin Street, Syktyvkar 167004, Russia;

³6, Garazhnaya Street, Syktyvkar 167002, Russia

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a new and relatively rare nosology in children associated with COVID-19 infection, which is characterized by severe multiple organ involvement and poses an immediate life threat.

Objective: to analyze the clinical, laboratory and instrumental examination data of patients with MIS-C associated with COVID-19 infection, hospitalized in the Republican Infectious Diseases Hospital of the Komi Republic and the Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Komi Republic from April 2020 to April 2022.

Material and methods. The retrospective study included 15 patients. The diagnosis was verified according to the Guidelines of the Russian Ministry of Health (version dated July 3, 2020). The results of clinical, instrumental and laboratory examination of patients were evaluated in comparison with literature data.

Results and discussion. The prevalence of MIS-C in the Komi Republic was 5.5 per 100,000 persons under 18 years of age. The majority of the study cohort were males (66.7%), the median age was 3 years. 46.7% of cases were between the ages of 8 and 14 years. At the onset of clinical manifestations, all patients had fever and gastrointestinal symptoms. In 80% of children, pathological changes of skin and mucous membranes, as well as respiratory disorders were revealed. Involvement of the cardiovascular system in the pathological process was noted in 66.7% of cases. Less frequently, the urinary tract was affected. When analyzing laboratory data, an increase in the level of inflammatory markers, as well as lymphopenia and neutrophilia, were noted. Most patients received therapy with intravenous immunoglobulin and systemic glucocorticoids, as well as anticoagulants and acetylsalicylic acid. The outcomes of the disease in most cases were favorable, in 6.7% of patients a lethal outcome was recorded.

Conclusion. The analysis of cases of MIS-C illustrates the high frequency of seroconversion to the SARS-CoV-2 virus, the predominance of males compared to females (2:1 ratio), the prevalence of the age group under 4 years, the heterogeneity of clinical manifestations and generally favorable prognosis. The diversity of clinical features of COVID-19 warrants a high degree of suspicion for MIS-C, as well as the development of a predictive tool, the "MIS-C Suspicion Index".

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children; complication of COVID-19; clinical picture; treatment.

Contact: Natalya Nikolaevna Korableva; kemcard@yandex.ru

For reference: Korableva NN, Payusova OR, Berestnev EV, Tarbeyeva ON, Mezentseva AS, Bezuglaya TV. Retrospective analysis of cases of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in children in the Republic of Komi. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):22–29. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-22-29

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д, в англоязычной литературе – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) – острое жизнеугрожающее отсроченное (развивающееся через 1–6 нед) иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекции (НКИ, или COVID-19), протекающее с лихорадкой, системным васкулитом с вовлечением сосудов мелкого и среднего калибра и мультиорганным воспалением, поражающим сердце, легкие, почки, нервную систему, кожу, глаза, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1].

МВС-Д – относительно редкое осложнение у детей с подтвержденной инфекцией COVID-19. Первые сообщения о клинических проявлениях у детей, напоминающих неполную болезнь Kawasaki или синдром токсического шока на фоне НКИ с тяжелым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, поступили в апреле 2020 г. из Великобритании [2, 3]. В дальнейшем было показано, что предполагаемая частота лабораторно подтвержденной инфекции COVID-19 составила 322 случая на 100 тыс. человек в возрасте до 21 года, а частота возникновения МВС-Д – 2 случая на 100 тыс. [4]. МВС-Д чаще поражает детей старшего возраста и подростков. Средний возраст пациентов – $8,10 \pm 2,37$ года [5]. Имеются данные, что МВС-Д в большей степени подвержены лица мужского пола (58,1%) [6]. Гендерные и возрастные особенности, вероятно, обусловлены тем, что проникновение вируса SARS-CoV-2 регулируется в том числе и мужскими половыми гормонами, поскольку транскрипция гена, кодирующего трансмембранную сериновую протеазу II типа (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2), зависит от транскрипции андрогенового рецептора [7, 8]. Протеаза расщепляет S-белок SARS-CoV-2 на две части (S1 и S2), которые облегчают связывание вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (проявляющего активность вместе с TMPRSS2) и его объединение с клеткой-мишенью [9–11]. Адренархе – важный этап, который определяет причину большей

уязвимости детей 10–12 лет и старше к МВС-Д. [7, 12]. Также отмечаются этнические различия: более высок риск у европейцев (34,7%), представителей негроидной расы (30,6%) и латиноамериканцев (26,3%), в то же время на детей азиатской (2,6%) и других (5,8%) рас приходится незначительное количество случаев МВС-Д [5].

По данным большинства наблюдений, между пиком заболеваемости COVID-19 и ростом заболеваемости МВС-Д отмечается разрыв в несколько недель (от 2 до 6) [13, 14]. Эта задержка совпадает со сроками приобретения иммунитета и позволяет предположить, что МВС-Д может представлять собой постинфекционное осложнение вирусной инфекции, а не острую инфекцию [15]. Также у многих больных отмечается отрицательный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, но при серологическом исследовании выявляются IgG-антитела к SARS-CoV-2, что подтверждает гипотезу о том, что МВС-Д связан с иммунной дисрегуляцией, возникающей после перенесенной острой вирусной инфекции [15]. Однако некоторые дети имеют положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, у 5% – оба теста отрицательны [13, 14, 16]. Подавляющее большинство пациентов с МВС-Д не имеют сопутствующей патологии в виде одного или более хронических заболеваний. Среди коморбидной патологии у детей наиболее часто выявляли ожирение (42%) и бронхиальную астму (29%) [17].

Патофизиология МВС-Д изучена недостаточно. МВС-Д – результат аномального иммунного ответа на вирус [15]. По-видимому, он связан с развитием вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома (цитокиновый шторм), который проявляется неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, что может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и гибели больного [15]. У пациентов с тяжелой формой МВС-Д вы-

Таблица 1. Классификационные критерии МВС-Д, предложенные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США и ВОЗ (адаптировано из [5] и [20])

Table 1. MIS-C classification criteria proposed by the US Centers for Disease Control and Prevention and WHO (adapted from [5] and [20])

Критерии диагноза МВС-Д, предложенные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США	Критерии диагноза МВС-Д, предложенные ВОЗ
<p><i>Для подтверждения диагноза необходимы все 4 критерия</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст <21 года 2. Клиническая картина, соответствующая МВС-Д, включая все нижеперечисленное: <ul style="list-style-type: none"> – лихорадка >38°C в течение ≥24 ч или субъективное ощущение лихорадки ≥24 ч – лабораторное подтверждение воспаления, включая ≥1 признак: повышение уровня СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, лактадегидрогеназы, ИЛ6, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ, снижение уровня альбумина – вовлечение ≥2 систем органов (сердечно-сосудистой, респираторной, почеч, нервной, гематологической, желудочно-кишечной, кожи) – тяжелое заболевание, требующее госпитализации 3. Исключение альтернативных диагнозов 4. Подтвержденный случай НКИ (положительная ПЦР, выявление антигена, наличие антител) или контакт с больным НКИ в течение 4 нед, предшествовавших появлению симптомов 	<p><i>Для подтверждения диагноза необходимы все 6 критериев</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст 0–19 лет 2. Клинические признаки мультисистемного поражения (≥2 из перечисленных ниже): <ul style="list-style-type: none"> – сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления слизистой оболочки полости рта – гипотония или шок – нарушение сердечной деятельности, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая результаты эхокардиографии или повышенный уровень тропонина/N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида) – признаки коагулопатии (удлиненное протромбиновое время или активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера) – острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе) 3. Лихорадка ≥3 дня 4. Повышение уровня маркеров воспаления 5. Отсутствие другой очевидной микробной причины воспаления, включая бактериальный сепсис и синдромы стафилококкового/стрептококкового токсического шока 6. Любой из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> – положительная ПЦР на SARS-CoV-2 – положительные результаты серологического исследования – положительный тест на антиген – контакт с больным НКИ

явлены IgG с повышенной способностью активировать моноциты, стойкая цитопения (особенно Т-клеточная лимфопения) и выраженная активация CD8+ Т-клеток, которые отличаются от маркеров при НКИ [18].

Клиническая картина МВС-Д имеет широкий спектр симптомов и чаще всего характеризуется стойкой лихорадкой с дерматологическими и желудочно-кишечными проявлениями [19]. Классификационные критерии МВС-Д представлены в табл. 1.

Основными задачами лечения МВС-Д являются стабилизация состояния пациентов с жизнеугрожающими проявлениями и предотвращение отсроченных осложнений (аневризма коронарных артерий, миокардиальный фиброз и нарушение проводимости сердца). Для пациентов, госпитализированных с МВС-Д, терапией первой линии является назначение комбинации внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и системных глюкокортикоидов (ГК) [21]. При появлении признаков рефрактерности к терапии первой линии следует рассмотреть вопрос об интенсификации терапии в виде применения высоких доз ГК, а также назначения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) из групп ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 [21]. В связи с развитием гиперкоагуляции всем пациентам с МВС-Д рекомендованы низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. При выявлении аномалий коронарных артерий (аневризма) показано назначение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины) как минимум на 14 дней с последующим переводом пациента на антикоагуляты

непрямого действия, антикоагулянты показаны также при возникновении сердечной недостаточности (снижение фракции выброса левого желудочка <35%) [21].

Цель исследования — анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных, терапии и исходов у пациентов с МВС-Д, ассоциированным с COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ Республики Коми «Республиканская инфекционная больница», Сыктывкар (ГБУЗ РК РИБ) и ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми, Сыктывкар (ГУ РДКБ) с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включали пациентов с МВС-Д, ассоциированным с COVID-19, которые проходили стационарное лечение в ГБУЗ РК РИБ и ГУ РДКБ. Диагноз «мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19» (МКБ-10 — U10) был основным и устанавливался на основании Методических рекомендаций «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного НКИ (COVID-19) у детей», версия 03.07.2020 [18]. Истории болезни 5 пациентов оказались недоступны для анализа. Оценивались данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, коморбидность, проводимая терапия и исходы.

Всем пациентам выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови, определение концентрации ферритина, СРБ, прокальцитонина, фибриногена, D-димера, ИЛ6, маркеров повреждения миокарда (лактатдегидрогеназа, МВ-фракция

креатинфосфокиназы – КФК-МВ, – тропонин). Анализировались также результаты ПЦР и серологического анализа на SARS-CoV-2. Также всем пациентам проводилось инструментальное обследование, включавшее эхокардиографию и/или коронароангиографию.

Статистический анализ. Количественные признаки описывали с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина» (протокол №2) от 06.12.2022.

Результаты. С апреля 2020 по апрель 2022 г. в Республике Коми зарегистрировано 20 случаев МВС-Д. В исследование включено 15 из них. Преобладали лица мужского пола (n=10, 66,7%). Возраст пациентов варьировался от 2 мес до 14 лет. Медиана возраста в целом по группе составила 3 [2; 10] года, у лиц мужского пола – 3 [2,8; 8,5] года, у лиц женского пола – 8 [9,6; 12] лет. В возрасте от 2 мес до 4 лет было 53,3% детей (медиана возраста – 2,5 [8; 3] года), в возрасте от 8 до 14 лет – 46,7% (медиана возраста – 10 [8; 13] лет).

Длительность госпитализации пациентов составляла от 9 до 38 дней (медиана – 14 [11; 26] дней). Наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовалось 7 (46,7%) больным.

Распространенность МВС-Д в республике Коми составила 5,5 на 100 тыс. человек моложе 18 лет, или 4,7 на 100 тыс. человек моложе 21 года.

Связь с предшествующей НКИ выявлена у 13 (86,7%) пациентов, 7 (87,5%) из них были в возрасте от 2 мес до 4 лет. При этом 66,7% (n=10) больных имели IgG к SARS-CoV-2, 20% (n=3) – положительный результат ПЦР. У 2 (13,3%) детей получены отрицательные результаты обоих тестов, при этом у 1 из них был контакт с больным НКИ. У 66,7% пациентов не выявлено коморбидности. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали бронхиальная астма (13,3%) и избыточная масса тела/ожирение (13,3%), что согласуется с результатами предыдущих исследований [6, 13, 22]. Характеристика больных представлена в табл. 2.

В дебюте заболевания все пациенты имели лихорадку до фебрильных и высоких фебрильных цифр и патологические проявления со стороны ЖКТ. Абдоминальная боль отмечена у 100% пациентов 8–14 лет. Ее выраженность в 2 случаях потребовала проведения диагностической лапароскопии. В этой возрастной группе преобладали диспептические симптомы (тошнота, рвота) и лабораторный синдром холестаза, которые выявлены соответственно в 5 (71,4%) и 4 (57,1%) случаях. У пациентов младше 4 лет абдоминальная боль имела в 4 (50%), диарея – в 4 (50%), диспептические симптомы – в 3 (37,5%) наблюдениях.

На втором месте по частоте в структуре клинических проявлений (80%) были изменения кожи и слизистых оболочек. В нашем исследовании склерит, а также хейлит, гингивит и глоссит чаще встречались у детей 8–14 лет, чем у пациентов младше 4 лет (соответственно в 71,4 и 25% случаев). Одинаково часто у детей обеих возрастных групп отмечалось поражение кистей и стоп в виде эритемы, плотного отека. Экзантема обнаружена в 9 (60,0%), поражение слизистых оболочек глаз и полости рта – в 7 (46,6%) случаях.

Частота кожно-слизистых проявлений и поражения дыхательной системы у детей с МВС-Д была сопоставима. Начальных респираторных проявлений не наблюдалось, у 2 из

5 пациентов при исследовании отделяемого бронхов были получены культура *Klebsiella pneumoniae* и респираторно-синцитиальный вирус. Респираторные проявления преобладали у детей старшего возраста (n=7, 100%).

Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы отмечено у 66,7% пациентов. Миокардит был верифицирован у 3 (20%) детей, в том числе у 2 девочек 8 и 13 лет.

Более чем у половины пациентов выявлены неврологические нарушения, включая головную боль, судороги, энцефалопатию, энцефалит и отек головного мозга.

Симптомы поражения мочевыделительной системы наблюдались реже. Преобладало острое повреждение почек (20%).

Лабораторные данные представлены в табл. 3. Исследование концентрации тропонина I было проведено только у 1 пациента с миокардитом, у которого данный показатель был выше нормы. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида не определяли.

Были госпитализированы в ОРИТ 46,7% (n=7) пациентов с МВС-Д, только 1 из них потребовалась инвазивная респираторная поддержка и 2 – применение вазопрессоров. Причинами госпитализации в ОРИТ были нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, неврологической симптоматики и появление признаков полиорганной недостаточности. Длительность госпитализации в ОРИТ составляла от 1 до 14 дней (медиана – 4 [1; 7] дня)

Системную антибиотикотерапию получали 93,3% (n=14) больных. Системные ГК были назначены 86,7% (n=13) пациентам. В начале лечения их доза составляла 1–2 мг/кг/сут, высокие дозы ГК (10–30 мг/кг/сут) использованы в 23,1% (n=3) случаев при появлении признаков рефрактерности к первой линии терапии. Большинство пациентов (73,3%, n=11) получали ВВИГ в дозе 2 г/кг (но не более 100 г), более половины пациентов (66,7%, n=10) – антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины). Ацетилсалициловую кислоту (3–5 мг/кг/сут) принимали 40% (n=6) детей. Следует отметить, что ни в одном случае не применялась антицитокановая терапия.

Исходы МВС-Д в исследуемой группе оказались в целом благоприятными: 12 (80%) детей были выписаны домой после выздоровления (катамнез не отслеживался). В связи с развитием тяжелого миокардита 2 (13,3%) ребенка были переведены в профильное (кардиологическое) лечебное учреждение для дальнейшего лечения. Исход миокардита в обоих случаях был благоприятным, пациенты выписаны под амбулаторное наблюдение. Летальный исход на фоне прогрессирования системной полиорганной недостаточности зафиксирован у 1 (6,7%) ребенка, заболевшего в первые 6 мес жизни.

Обсуждение. Преобладающий возрастной диапазон в нашем исследовании расходит с данными E. Whittaker и соавт. [13], что, возможно, связано с различными периодами наблюдения (циркуляция разных штаммов SARS-CoV-2). Данные и российских, и зарубежных исследований демонстрируют, что средний возраст заболевших при МВС-Д равнялся 8–9 годам, тогда как при болезни Kawasaki – это ранний детский возраст [1, 22–24, 30–32]. Также обращает на себя внимание то, что в нашей группе не было детей 4–8 лет. При этом в возрастной группе от 2 мес до 4 лет не отмечено клинической симптоматики, сходной с болезнью Kawasaki.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика больных (собственные результаты и данные литературы)

Table 2. Characteristics of patients (own results and literature data)

Признак*	Собственные результаты, n (%)	Данные литературы, %
Лихорадка >38 °C в течение ≥24 ч	15 (100)	99,4–100 [1, 4, 15, 22–24]
Симптомы поражения ЖКТ	15 (100)	71–85,6 [4, 22–24]
абдоминальная боль	11 (73,3)	53–66,5 [13, 22, 25]
абдоминальная боль, потребовавшая проведения диагностической лапароскопии	2 (13,3)	6,7 [1]
тошнота, рвота	8 (53,3)	45–64,3 [13, 22, 25]
диарея	7 (46,7)	52–53,7 [13, 22, 25]
синдром цитолиза (повышение активности АЛТ и АСТ)	14 (93,3)	Н/д
лабораторный синдром холестаза (повышение активности γ-ГТ и ЩФ)	5 (33,3)	Н/д
спленомегалия	2 (13,3)	Н/д
гепатомегалия	8 (53,3)	5–21 [15]
асцит	4 (26,7)	Н/д
Симптомы поражения кожи и слизистых оболочек, лимфаденопатия	12 (80)	42–74 [4, 14, 23, 24]
склерит, конъюнктивит	6 (40)	20–94 [1, 4, 13–15, 25, 26]
поражение слизистой оболочки полости рта и губ (хейлит/гингивит/глоссит)	4 (26,7)	27–80 [1, 4, 13–15, 26]
экзантема	9 (60)	45–76 [4, 13–15, 27]
поражение кистей и стоп (эритема/плотный отек)	11 (73,3)	9–56 [1, 4, 13–15]
увеличение лимфатических узлов	3 (20)	6–41 [1, 4, 13–15]
Респираторные нарушения	12 (80)	21–70 [13, 14, 22]
кашель	7 (46,7)	13–28,3 [25]
одышка	1 (6,7)	21–65 [15, 22, 25]
снижение SpO ₂	8 (53,3)	4 [4]
снижение PaO ₂	3 (20)	Н/д
пневмония	5 (33,3)	19–35,5 [22, 25]
пневмоторакс	1 (6,7)	Н/д
пнеумофиброзные изменения	1 (6,7)	Н/д
плевральный выпот	4 (26,7)	10,3 [25]
Поражение сердца	10 (66,7)	67–80 [22, 28]
гипотензия/шок	8 (53,3)	28–76 [1, 13, 15, 22]
снижение фракции выброса левого желудочка	3 (20)	26,5–58 [1, 15, 22, 28]
перикардальный выпот	3 (20)	20,4–34 [1, 22, 25]
дилатация и аневризмы коронарных артерий	1 (6,7)	4,1–38 [1, 15, 22, 25, 26, 28]
клапанное поражение	1 (6,7)	Н/д
миокардит	3 (20)	17,3–66,1 [1, 4, 22, 25]
Неврологические нарушения	8 (53,3)	11,3–30 [4, 14, 29]
головная боль	4 (26,7)	19,5–58 [13, 15, 27]
судороги	2 (13,3)	Н/д
энцефалопатия	1 (6,7)	10 [27]
отек головного мозга, энцефалит	1 (6,7)	3,3 [29]
Поражение мочевыделительной системы	4 (26,7)	13,4 [14]
острое повреждение почек	3 (20)	8–52 [14, 15]
нефрит	2 (13,3)	Н/д
нефропатия	1 (6,7)	Н/д

Примечание. * – у некоторых пациентов отмечено более одного симптома; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; γ-ГТ – глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; н/д – нет данных.

В исследовании E. Dufort и соавт. [4] дети младше 5 лет с МВС-Д составляли 31%. В отечественном проспективном многоцентровом исследовании, включавшем детей с МВС-Д, преобладали лица мужского пола (57,1%) и отмечался значительный разброс возраста (от 3 мес до 17 лет) [1], что согласуется с полученными нами данными.

Распространенность МВС-Д в настоящей работе оказалась выше таковой в зарубежных источниках [33]. Однако она сопоставима с данными по Санкт-Петербургу, где в ноябре-декабре 2020 г. частота госпитализации пациентов с клиническими и лабораторными признаками МВС-Д составила 5,2 на 100 тыс. [30, 34]. Следует отметить, что статистические показатели, характеризующие распространенность МВС-Д

в Российской Федерации, вероятно, искажаются, поскольку данная нозология может шифроваться кодами иных состояний/заболеваний [30].

Сложность диагностических подходов указывает на важность изучения клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с МВС-Д. По данным систематического обзора L. Hoste и соавт. [22], у большинства пациентов с МВС-Д (85,6%) имелись желудочно-кишечные симптомы, в основном боль в животе (58,4%), рвота (57,5%) и диарея (50,4%), что соответствует полученным нами результатам. Кроме того, характеристика поражения ЖКТ у наших больных и в метаанализе T.P. Vogel и соавт. [23] оказалась идентичной: гастроинтестинальные симптомы при МВС-Д были выражены

в большей степени, чем при болезни Kawasaki.

Частота патологических изменений кожи, по данным разных авторов, существенно варьируется. В систематическом обзоре T. Radia и соавт. [24] поражение кожи при МВС-Д отмечено в 42% случаев в виде эритематозно-папулезной сыпи, очагов эритемы и плотного отека кистей и стоп. По данным L. Feldstein и соавт. [14], кожно-слизистые изменения при МВС-Д наблюдались у 74% детей. E. Dufort и соавт. [4], которые анализировали результаты обследования 95 детей с МВС-Д, выявили экзантему и плотный отек кистей и стоп у 62% из них, кроме того, в 61% случаев наблюдались конъюнктивит и изменения слизистой оболочки полости рта. В нашей группе больных преобладали поражения глаз в виде склерита и конъюнктивита, а также вовлечение слизистых оболочек полости рта, экзантема, что согласуется с данными литературы [15, 23]. Судя по результатам настоящей работы, частота этих изменений при МВС-Д и болезни Kawasaki сопоставима [23].

По мнению авторов систематического обзора [22], респираторные проявления МВС-Д встречаются в 50,3% случаев. При этом у значительной части детей с МВС-Д, в отличие от взрослых пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, респираторные нарушения не проявляются, а дыхательная недостаточность и пневмония носят вторичный характер [22]. E. Dufort и соавт. [4] выявили патологию нижних дыхательных путей у 40% пациентов с МВС-Д. E. Belay и соавт. [25] у пациентов в возрасте 18–20 лет наблюдали высокую частоту пневмонии (36,4%) и респираторного дистресс-синдрома.

Исследования, посвященные анализу кардиоваскулярных проявлений, демонстрируют, что до 80% детей с МВС-Д могут иметь поражение сердца различной степени тяжести, включая миокардит, аневризмы коронарных артерий, нарушения проводимости и аритмии [28]. Поражение сердца встречается при МВС-Д чаще, чем при болезни Kawasaki [28]. Систематический обзор продемонстрировал наличие сердечно-сосудистых проявлений у 79,3% пациентов [22]. Наиболее часто наблюдались тахикардия (76,7%), гемодинамический шок или гипотензия (59,9%), миокардит (41,4%) и легкое или умеренное снижение фракции выброса левого желудочка – от 30 до 55% (40,4%). Значительно реже встречались тяжелые осложнения: фракция выброса левого желудочка сердца <30% (7,1%), расширение коронарных артерий (z-критерий – от 2,0 до 2,5; 11,6%) или аневризмы (z-критерий >2,5; 10,3%) [22].

Поражение нервной системы при МВС-Д сопровождается явлениями васкулита центральной нервной системы (ЦНС) с нарушениями церебральной перфузии, активации воспалительного каскада с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, гипоксического поражения головного мозга на фоне респираторных нарушений и прямого цитотоксического действия вируса [27]. K.L. LaRovere и соавт. [29] зафиксировали неврологическую патологию у 20% па-

Таблица 3. Характеристика лабораторных показателей (собственные результаты и данные литературы)

Table 3. Characteristics of laboratory parameters (own results and literature data)

Показатель	Собственные результаты, n (%)	Данные литературы, %
Увеличение числа нейтрофилов	14 (93,3)	68–97 [15, 23, 27]
Лимфопения	7 (46,7)	66–95 [4, 15, 23, 27]
Анемия	10 (66,7)	48–70 [15, 23]
Гипоальбуминемия	10 (66,7)	48–95 [4, 15, 27]
Увеличение СОЭ	15 (100)	75–81 [4, 15, 23, 27]
Повышение концентрации:		
СРБ	15 (100)	90–100 [15, 23, 27]
лактатдегидрогеназы	14 (93,3)	9–60 [4, 15, 23, 27]
КФК-МВ	14 (93,3)	Н/д
прокальцитонина	13 (86,7)	80–100 [4, 15, 23, 27]
фибриногена	10 (66,7)	80–100 [4, 15, 22, 27]
D-димера	13 (86,7)	67–100 [4, 15, 23, 27]
ферритина	12 (80,0)	55–100 [4, 15, 23, 27]
ИЛ6	7 (46,7)	40–100 [4, 15, 26 27]
АЛТ	8 (53,3)	62–70 [15, 23]
АСТ	10 (66,7)	

циентов с МВС-Д, при этом угрожающие жизни нарушения, включая тяжелую энцефалопатию, инсульт, демиелинизацию ЦНС, синдром Гийена–Барре и острый фульминантный отек головного мозга, встречались в 3% случаев.

Частота поражения мочевыделительной системы у детей с МВС-Д, по данным L. Feldstein и соавт. [14], составила 13,4%, причем в 9,1% случаев отмечалось острое почечное повреждение. В исследуемой нами когорте частота и характер поражения почек были сопоставимы с представленными в литературе [14, 15].

У наших пациентов часто регистрировалось повышение лабораторных маркеров воспаления, включая СОЭ, уровень СРБ, фибриногена, ферритина, D-димера, ИЛ6, прокальцитонина. У большинства пациентов диагностирован абсолютный нейтрофилез, практически в половине случаев – абсолютная лимфопения. Нейтрофилез, лимфопения и тромбоцитопения часто обнаруживаются при МВС-Д и считаются показателями активности заболевания наряду с повышением уровня тропонина и VNP/NT-proBNP [22, 23].

При анализе исследований, посвященных изучению терапевтических подходов при МВС-Д, отмечены значительная вариабельность данных и отсутствие единого алгоритма, прежде всего иммуномодулирующей терапии. По данным систематического обзора, 75,9% пациентов с МВС-Д получали ВВИГ, и лишь в нескольких исследованиях указывается его доза (в среднем 2 г/кг однократно) [22]. L. Feldstein и соавт. [14] отмечают, что в 21% случаев потребовалось повторное введение ВВИГ. L. Henderson и соавт. [21] у пациентов с менее тяжелой клинической картиной дебюта МВС-Д рекомендуют применять ВВИГ без сопутствующего назначения ГК, которые могут использоваться в качестве второй линии терапии при неэффективности монотерапии ВВИГ (сохранение лихорадки, повышение уровня маркеров воспаления). По данным систематического обзора, ГК применялись в 56,8% случаев [22]. В исследуемой нами когорте ГК использовались чаще, а сочетание ВВИГ и ГК – в 76,9% случаев. В качестве терапии второй линии у детей с тяжелым МВС-Д

при стойком повышении уровня маркеров воспаления и дисфункции миокарда в 10–20% случаев назначаются ГИБП (ингибиторы ФНО α , ИЛ1, ИЛ6) [35]. Также есть данные об относительно высокой частоте применения экстракорпоральной мембранной оксигенации [22]. М.В. Сон и К. Friedman считают, что у пациентов с тяжелым мультисистемным поражением и шоком должна применяться эмпирическая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия до получения результатов посева [35]. Это мнение согласуется с высокой частотой назначения антибактериальной терапии в нашей когорте. По данным систематического обзора, ацетилсалициловая кислота использовалась у 52,3% больных, причем у 22,8% из них в высоких противовоспалительных дозах (80–100 мг/кг/сут) [22]. В исследуемой нами группе такие дозы ацетилсалициловой кислоты не назначались.

Прогноз при МВС-Д требует дальнейшего изучения, и сегодня большинство исследователей считают, что в целом он благоприятный, так как у преобладающего числа пациентов наблюдается полное клиническое выздоровление [35]. В систематическом обзоре 16 серий случаев, включавших в общей сложности 655 пациентов с МВС-Д, было зарегистрировано 11 (1,7%) летальных исходов. Из более 7400 случаев МВС-Д, сообщения о которых поступили в Центры по контролю и профилактике заболеваний к 03.01.2023, летальный исход зафиксирован у 1% (n=76) пациентов [5]. В отечественном проспективном многоцентровом пилотном исследовании, проведенном в 2020 г., выздоровление отмечено в 97% (n=31) случаев, а летальный исход – в 3% (n=1) [27].

Заключение. Во время пандемии НКИ у детей было описано новое гипертрофическое состояние с тяжелым полиорганным поражением – МВС-Д. Представленный нами анализ ограничен небольшим объемом выборки и ретроспективным характером, полученные результаты следует интерпретировать как описательные. На сегодняшний день рандомизированные контролируемые исследования, посвященные МВС-Д, не проводились. В условиях отсутствия скринингового тестирования на SARS-CoV-2 (амбулаторные пациенты), точная оценка частоты МВС-Д и факторов риска его возникновения в общей популяции и в разных возрастных группах затруднена.

Выполненный нами анализ случаев МВС-Д иллюстрирует высокую частоту сероконверсии на вирус SARS-CoV-2, преобладание лиц мужского пола и возрастной группы младше 4 лет, гетерогенность клинических проявлений и в целом благоприятный прогноз. В основном выявлялись симптомы поражения ЖКТ, кожи и слизистых оболочек, дыхательной системы. Реже встречались поражение сердечно-сосудистой системы и неврологические проявления. При этом у детей старшей возрастной группы чаще наблюдались абдоминальная боль, поражение слизистых и склер, респираторные нарушения и миокардит. Лечение в условиях ОРИТ потребовалось 47% пациентов с МВС-Д.

Таким образом, разнообразный спектр клинических проявлений НКИ требует высокой степени настороженности в отношении МВС-Д, а также разработки прогностического инструмента – «индекса подозрения на МВС-Д».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новикова ЮЮ, Овсянников ДЮ, Глазырина АА и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;(6):23-31. [Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, Glazyrina AA, et al. Children's multisystem inflammatory syndrome associated with the new coronavirus infection COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2021;(6):23-31. (In Russ.)].
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7.
3. <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
4. Dufort E, Koumans E, Chow E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23; 383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29.
5. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
6. Jiang L, Tang K, Irfan O, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents – a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19-30. doi: 10.1007/s40124-022-00264-1. Epub 2022 May 6.
7. Lucas J, Heinlein C, Kim T, et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discov*. 2014 Nov;4(11):1310-25. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010. Epub 2014 Aug 13.
8. Lin B, Ferguson C, White JT, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*. 1999 Sep 1;59(17):4180-4.
9. Hoffmann M, Kleine-Wéber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
11. Glowacka I, Bertram S, Müller M, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol*. 2011 May;85(9):4122-34. doi: 10.1128/JVI.02232-10. Epub 2011 Feb 16.
12. Younis J, Skorecki K, Abassi Z. The Double Edge Sword of Testosterone's Role in the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 16;12:607179. doi: 10.3389/fendo.2021.607179. eCollection 2021.
13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-69. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
14. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29.
15. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
16. https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623
17. McCormick D, Richardson L, Young P, et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics*. 2021 Nov;148(5):e2021052273. doi: 10.1542/peds.2021-052273.

- Epub 2021 Aug 12.
18. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
19. Rafferty M, Burrows H, Joseph J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health*. 2021 Apr; 14(4):484-94. doi: 10.1016/j.jiph.2021.01.008. Epub 2021 Jan 18.
20. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
21. Henderson L, Canna S, Friedman K, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV 2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID 19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):e1-e20. doi: 10.1002/art.42062. Epub 2022 Feb 3.
22. Hoste L, van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18.
23. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021 May 21;39(22):3037-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054. Epub 2021 Feb 25.
24. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:51-7. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11.
25. Belay E, Abrams J, Oster M, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):837-45. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
26. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13.
27. Новикова ЮЮ, Овсянников ДЮ, Глазырина АА и др. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;(6):73-83. [Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, Glazyrina AA, et al. Clinical, laboratory and instrumental characteristics, course and therapy of children's multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*. 2020;(6):73-83. (In Russ.)].
28. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 1;23(11):168. doi: 10.1007/s11886-021-01602-3.
29. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):536-47. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
30. Лобзин ЮВ, Вильниц АА, Костик ММ и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии. 2021;13(1):13-20. [Lobzin YuV, Vil'nits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved problems. *Zhurnal infektologii*. 2021;13(1):13-20. (In Russ.)].
31. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021 Jun 7;218(6):e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446.
32. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):301-16. doi: 10.3233/PRM-200794.
33. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
34. Лобзин ЮВ, Усков АН, Скрипченко НВ и др. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром. Медицина экстремальных ситуаций. 2021;(2):13-9. [Lobzin YuV, Uskov AN, Skripchenko NV, et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2021;(2):13-9. (In Russ.)].
35. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=COVID-19:%20Multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20\(MISC\)%20management%20and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=COVID-19:%20Multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20(MISC)%20management%20and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.02.2023/22.04.2023/27.04.2023

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.

Кораблева Н.Н.: <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

Паюсова О.Р.: <https://orcid.org/0000-0001-5402-0945>

Берестнев Е.В.: <https://orcid.org/0000-0002-6449-5407>

Тарбева О.Н.: <https://orcid.org/0000-0001-6680-0420>

Мезенцева А.С.: <https://orcid.org/0000-0003-0725-1497>

Безуглая Т.В.: <https://orcid.org/0000-0002-6922-2555>

Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов

Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В., Дубинина Т.В., Черкасова М.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target, T2T) при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) позволила оптимизировать терапию у большинства больных, однако у части из них цели лечения не достигаются.

Цель исследования — проанализировать клинические особенности пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), у которых имелась неэффективность двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Материал и методы. С февраля 2020 по март 2022 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» поступило 458 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Из этой группы было отобрано 30 (6,6%) пациентов с высокой клинической активностью заболевания и неэффективностью как минимум двух ГИБП. Контрольную группу составили 139 (30,5%) больных АС, которые либо не имели опыта применения ГИБП, либо ранее получали только один из них. Все пациенты были обследованы общепринятыми методами и прошли двукратный экспертный контроль.

Результаты и обсуждение. В основной и контрольной группах преобладали мужчины (67 и 60% соответственно). У пациентов основной группы отмечалась более высокая лабораторная активность заболевания, особенно СОЭ ($p=0,002$), чаще выявлялся периферический артрит. В обеих группах обнаружена высокая частота коксита (69,2 и 69,7% соответственно), при этом в основной группе было значимо больше пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование суставов, а частота выявленных синдесмофитов оказалась в 2 раза ниже по сравнению с контролем. Установлены также различия в особенностях дебюта АС: в основной группе заболевание часто начиналось с реактивного артрита (РеА), тогда как в контрольной — с воспалительной боли в спине.

Заключение. Стратегия T2T при аксСпА не всегда приводит к достижению намеченных целей, и, по нашим данным, среди стационарных больных АС количество лиц с неэффективностью двух и более ГИБП в анамнезе достигает 6%. У этих пациентов по сравнению с контролем можно выделить следующие особенности течения заболевания: частое начало с РеА, значительная частота периферического артрита и эндопротезирования суставов, более высокая СОЭ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; лечение до достижения цели; генно-инженерные биологические препараты; труднолечимый больной.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023;17(3):30–36.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36

Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs **Erdes Sh.F., Sakharova K.V., Dubinina T.V., Cherkasova M.V.**

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

The “Treat-to-target” (T2T) strategy for axial spondyloarthritis (axSpA) has made it possible to optimize therapy in most patients, but in some of them the treatment goals are not achieved.

Objective: to analyze the clinical features of patients with ankylosing spondylitis (AS) with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs).

Material and methods. From February 2020 to March 2022 458 patients with AS, who met the modified New York criteria of 1984, were admitted to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. From this group, 30 (6.6%) patients with high clinical disease activity and inefficacy of at least two bDMARDs were selected. The control group consisted of 139 (30.5%) patients with AS, who either had no history of bDMARDs use, or had previously received only one of them. All patients were examined in accordance with generally accepted methods and underwent a double expert control.

Results and discussion. Men predominated in the main and control groups (67 and 60%, respectively). In patients of the main group, there was a higher laboratory activity of the disease, especially ESR ($p=0.002$), more often peripheral arthritis was detected. In both groups, there was a high incidence of coxitis (69.2 and 69.7%, respectively), while in the main group there were significantly more patients who underwent

total joint arthroplasty, and the frequency of detected syndesmophytes was 2 times lower compared to the control. Differences in the features of AS onset were also established: in the main group, the disease often began with reactive arthritis (ReA), while in the control group, with inflammatory back pain.

Conclusion. The T2T strategy in axSpA does not always lead to the achievement of the intended goals, and, according to our data, among inpatients with AS, the number of people with a history of inefficacy of two or more bDMARDs reaches 6%. In these patients, compared with the control, the following features of the disease can be distinguished: frequent onset with ReA, a significant incidence of peripheral arthritis and joint arthroplasty, and a higher ESR.

Keywords: ankylosing spondylitis; Treat-to-target treatment; biological disease modifying antirheumatic drugs; difficult-to-treat patient.

Contact: Ksenia Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36

За последние два десятилетия оптимизация диагностики и стратегии ведения пациентов, появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов способствовали значительному улучшению терапии анкилозирующего спондилита (АС). В течение многих лет лечение этого заболевания шло к длительному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), на фоне которого 40% улучшение по критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) достигалось лишь в 35% случаев, а частичная ремиссия – в 16% [1]. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) стало прорывом в терапии пациентов с активным АС благодаря быстрому облегчению большинства симптомов заболевания, нормализации острофазовых показателей и уменьшению выраженности других признаков воспаления суставов и позвоночника. Данные рандомизированных контролируемых исследований показали, что через 24 нед после начала лечения ГИБП у 30% больных АС определялось неактивное заболевание по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Однако долгосрочные наблюдения продемонстрировали, что через 1 год после начала использования первого ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α) это лечение продолжают около 80% больных, через 2 года – 60–70%, а через 5 лет – только каждый 2-й пациент [2]. Кроме того, в последнее время, несмотря на успешное применение стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T), стало очевидным, что не у всех больных активные терапевтические мероприятия приводят к желаемым результатам. Сегодня во многих областях медицины используется термин «труднолечимое заболевание», или «труднолечимый пациент» («difficult to treat», D2T), который позволяет выделить особую группу больных, не достигающих цели терапии на фоне оптимальной тактики ведения [3, 4]. В ревматологии это направление стало активно разрабатываться под эгидой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) при ревматоидном артрите (РА), наиболее частом иммуновоспалительном ревматическом заболевании. Итогом работы стали опубликованные в 2020 г. первые критерии [5] D2T РА.

Критерии D2T РА

1. Лечение в соответствии с рекомендациями EULAR и неэффективность двух и более ГИБП / таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) с различными механизмами действия после неудачной терапии обычными синтетическими БПВП (если нет противопоказаний);

2. Наличие как минимум одного признака, свидетельствующего об активном/прогрессирующем заболевании: по

крайней мере умеренная активность заболевания в соответствии с одним из валидированных суммарных индексов, включающих суставной счет (например, DAS28-СОЭ >3,2 или Clinical Disease Activity Index, CDAI >10); параметры (в том числе острофазовые показатели и данные инструментальных методов визуализации) и/или симптомы, указывающие на активность заболевания (связанную или не связанную с суставами); отсутствие возможности снизить дозу глюкокортикоидов (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон); быстрое рентгенологическое прогрессирование (изменение счета по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде не менее чем на 5 единиц в год) с признаками активности заболевания или без них; хорошо контролируемое заболевание в соответствии с приведенными выше параметрами, но сохранение симптомов РА, ухудшающих качество жизни.

3. Врач и/или больной должны считать, что устранение признаков и/или симптомов заболевания является проблематичным.

РА может расцениваться как D2T при наличии всех трех критериев.

Идентификация труднолечимых пациентов должна способствовать разработке комплексного подхода, направленного на преодоление рефрактерности к лечению и улучшение качества жизни, а также более детальным исследованиям с целью определения факторов, влияющих на формирование D2T РА.

Сходные проблемы имеются и при аксиальном спондилоартрите (аксСпА). С одной стороны, определены стратегия и принципы лечения, а с другой – довольно большая группа пациентов не достигает целевых показателей в виде низкой активности заболевания или ремиссии. Однако в настоящее время, в отличие от РА, дефиниция труднолечимого АС не предложена.

Цель исследования – проанализировать клинические особенности пациентов с АС, у которых имелась неэффективность двух и более ГИБП.

Материал и методы. С февраля 2020 по март 2022 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) поступило 458 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Из этой группы отобрано 30 (6,6%) пациентов с высокой клинической активностью заболевания и неэффективностью как минимум двух ГИБП, при этом сам пациент и врач, наблюдавший его по месту жительства, считали, что проводимая терапия должна быть пересмотрена.

Таблица 1. Клиническая характеристика труднолечимых больных АС и группы контроля
Table 1. Clinical characteristics of difficult-to-treat AS patients and control group

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=139)	p
Мужчины/женщины, n	20/10	84/55	0,2
Возраст на момент начала заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	23 [17; 26]	23 [17; 27]	0,8
Возраст на момент включения в исследование, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [31; 51]	35 [28; 43]	0,1
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [12; 22]	12,0 [7; 19,5]	0,1
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	19,7 [5,7; 43,3]	7,3 [2; 24,8]	0,4
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [19; 101]	16,0 [7; 34]	0,002
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,1; 6,6]	5,6 [4,7; 6,6]	0,9
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [2,5; 4,48]	2,9 [2,2; 3,55]	0,06
Активный сакроилиит/спондилит по данным МРТ, %	30,0	44,6	0,2
Синдесмофиты, %	13,3	25,8	0,004
Дебют заболевания, %:			
в детском возрасте	24,0	21,5	
с РеА	36,0	12,2	0,006
с ВБС	40,0	66,3	
Внескелетные проявления, %:			
нет	66,6	68,7	
ВЗК	7,3	3,4	
увеит	23,7	20,1	0,036
псориаз	2,7	7,1	
поражение сердца	—	0,7	
Периферический артрит, %	88,4	62,5	0,007
Энтезит, %	65,3	78,4	0,24
Коксит, %	69,2	69,7	0,90
Эндопротезирование, %	26,6	2,1	0,000

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Контролем служили больные АС, госпитализированные в те же сроки, которые либо не имели опыта применения ГИБП, либо ранее получали только один из них. Поскольку длительность АС могла существенно влиять на результаты исследования, пациенты контрольной группы не должны были существенно отличаться от больных основной группы по возрасту дебюта и возрасту включения в исследование. Таким образом, в контрольную группу вошли 139 (30,5%) больных.

Всем пациентам проведено обследование, общепринятое при мониторинге АС. Активность заболевания и функциональный статус оценивались согласно рекомендациям российских экспертов [6]. Все пациенты подвергнуты двукратному экспертному контролю. Первый этап проводился в клиническом отделении, где, помимо лечащего врача и заведующего отделением, больных консультировали три доктора медицинских наук – эксперты по СпА. Второй этап осуществлялся врачебной комиссией НИИР им. В.А. Насоновой, которая принимала окончательное решение по выбору/смене терапии.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., США, 2011). Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики с применением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая характеристика больных АС, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В основной и контрольной группах преобладали мужчины (67 и 60% соответственно). Длительность заболевания и возраст начала АС между группами существенно не различались вследствие того, что они входили в число критериев отбора. В основной группе пациенты имели более высокую лабора-

Таблица 2. Корреляционная связь между клиническими показателями в основной и контрольной группах
Table 2. Correlation between clinical indicators in the main and control groups

Параметр	Возраст включения	Дебют АС	Периферический артрит	Энтезит	Коксит	BASDAI	ASDAS	Активный/спондилит по данным МРТ	Синдесмофиты	Эндопротезирование	Длительность АС	СОЭ	СРБ
Возраст включения:													
ОГ	0,58	-0,09	-0,09	0,07	-0,14	-0,01	0,13	-0,25	0,14	0,20	0,69	0,13	0,06
К	0,56	-0,04	-0,04	0,19	0,07	0,21	0,11	-0,23	0,39	0,09	0,69	0,04	0,01
Дебют АС:													
ОГ	0,58	-0,06	-0,06	-0,00	-0,08	0,08	0,26	0,18	0,29	0,02	-0,04	0,06	0,05
К	0,56	0,07	0,07	0,09	-0,02	0,26	0,01	-0,10	0,06	0,02	-0,18	0,30	0,31
Периферический артрит:													
ОГ	-0,09	-0,06	-0,10	-0,10	-0,30	-0,06	0,19	0,10	0,33	0,28	-0,12	0,59	0,52
К	-0,04	0,07	-0,14	-0,14	0,04	0,22	0,28	-0,04	0,00	0,03	-0,17	0,30	0,31
Энтезит:													
ОГ	0,07	-0,00	-0,10	-0,12	-0,12	-0,42	-0,40	-0,19	0,18	0,24	0,18	-0,04	-0,05
К	0,19	0,09	-0,14	-0,12	-0,12	0,1	0,04	0,14	0,1	-0,15	0,07	0,03	-0,01
Коксит:													
ОГ	-0,14	-0,08	-0,30	-0,12	0,16	0,16	0,16	0,12	-0,19	-0,08	-0,01	-0,26	-0,00
К	0,07	-0,01	0,04	-0,01	0,20	0,20	0,18	-0,07	0,06	0,00	0,01	0,21	0,19
BASDAI:													
ОГ	-0,01	0,08	-0,06	-0,42	0,16	0,67	0,67	-0,04	-0,15	-0,25	-0,21	0,30	0,20
К	0,21	0,26	0,22	0,1	0,20	0,52	0,52	0,05	-0,00	-0,03	0,01	0,32	0,23
ASDAS:													
ОГ	0,13	0,26	0,19	-0,40	0,16	0,67	-0,03	-0,03	0,04	0,00	-0,15	0,57	0,58
К	0,11	0,11	0,28	0,04	0,18	0,52	0,19	0,19	0,15	-0,08	0,06	0,63	0,38
Активный/спондилит:													
ОГ	-0,25	0,18	0,10	0,19	0,12	-0,04	-0,03	0,00	0,00	-0,08	-0,37	-0,30	-0,18
К	-0,23	-0,10	-0,04	0,14	-0,07	0,05	0,19	0,06	0,06	-0,13	-0,21	0,15	0,16
Синдесмофиты:													
ОГ	0,14	0,29	0,33	0,18	-0,19	-0,15	0,04	0,00	0,42	0,11	0,11	0,16	0,25
К	0,39	0,06	0,00	0,15	0,06	-0,00	0,15	0,06	0,02	0,42	0,42	0,31	0,18
Эндопротезирование:													
ОГ	0,20	0,02	0,28	0,24	-0,08	-0,25	0,00	-0,08	0,42	0,34	0,22	0,22	0,20
К	0,09	0,02	0,03	-0,15	-0,00	-0,03	-0,08	-0,13	0,02	0,14	-0,00	-0,00	-0,09

Параметр	Возраст включения	Дебют АС	Периферический артрит	Энтезит	Коксит	BASDAI	ASDAS	Активный спондилит по данным МРТ	Синдесмофиты	Эндопротезирование	Длительность АС	СОЭ	СРБ
Длительность АС:													
ОГ	0,69	-0,04	-0,12	0,18	-0,01	-0,21	-0,15	-0,37	0,11	0,34	0,02	0,02	-0,02
К	0,61	-0,18	-0,17	0,07	0,11	1,01	0,06	-0,21	0,42	0,14	-0,08	-0,08	0,03
СОЭ:													
ОГ	0,13	0,06	0,59	-0,04	-0,26	0,30	0,57	-0,30	0,16	0,22	0,02	0,74	0,85
К	0,10	0,30	0,03	0,21	0,32	0,64	0,15	0,15	-0,00	-0,08			

Примечание. ОГ – основная группа; К – контрольная группа. Жирным шрифтом выделены значимые различия между группами (p<0,05).

торную активность заболевания, особенно СОЭ (p=0,002), у них чаще выявлялся периферический артрит. В то же время не отмечено существенных различий в индексах активности ASDAS-СРБ и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index): в обеих группах их значения соответствовали высокой активности АС. Обращала на себя внимание высокая частота обнаружения клинически манифестного коксита в основной и контрольной группах (69,2 и 69,7% соответственно). При этом в группе с неэффективностью двух и более ГИБП количество пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, было статистически значимо больше, а частота выявленных синдесмофитов в – 2 раза ниже, чем в контроле. Помимо этого, отмечались различия в особенностях дебюта АС: в основной группе заболевание часто начиналось с реактивного артрита (ReA), тогда как в контрольной – с воспалительной боли в спине (ВБС).

С целью выявления силы связи между признаками заболевания был проведен корреляционный анализ (табл. 2). Показано, что СОЭ и уровень СРБ умеренно коррелировали с длительностью заболевания и возрастом его начала только в группе контроля, в то время как в основной группе такой связи не обнаружено. В контрольной группе схожая положительная связь наблюдалась между острофазовыми показателями активности воспаления (СОЭ и СРБ) и кокситом, активным по данным МРТ спондилитом/сacroиолитом, тогда как в основной группе такая связь отсутствовала или была отрицательной. Следует отметить ассоциацию индексов BASDAI и ASDAS-СРБ с наличием артрита в контроле в отличие от основной группы, в которой корреляции между данными признаками не выявлено. Вместе с тем наблюдалась явная негативная связь между энтезитом и индексами активности (BASDAI и ASDAS-СРБ) в основной группе при отсутствии таковой в группе контроля.

Обсуждение. Интерес к проблеме труднолечимого больного, обозначенной не сколько лет назад при РА, неуклонно растет, что связано с актуальностью ее решения в реальной практике.

При АС, как и при РА, Т2Т является основной стратегией терапии, которая подразумевает активный мониторинг состояния пациента, направленный на своевременную коррекцию лечения при изменении активности заболевания [7].

В целом данная стратегия носит оптимистичный характер, поскольку подразумевается, что своевременная смена лечебных мероприятий в итоге приведет к успеху, т. е. к минимальной активности болезни или ремиссии. При этом «за кадром» остаются вопросы: как часто и сколько раз можно менять терапию, какова практическая выполнимость такого подхода и, наконец, какой должна быть дальнейшая тактика ведения больного, если после нескольких коррекций лечения цель не будет достигнута?

Концепцию труднолечимого больного в данном ключе, наверное, следует рассматривать как продолжение и дополнение стратегии Т2Т. Если их попытаться согласовать между собой, то при неэффективности лечения всего две коррекции терапии в рамках Т2Т позволят отнести пациента к группе труднолечимых больных, для которых, возможно, следует искать уже другую стратегию. С учетом частой отмены первого ГИБП по административным причинам в условиях отечественной клинической практики вопрос о смене двух ГИБП или тсБПВП для характеристики пациента как труднолечимого может являться предметом дальнейших дискуссий [8].

Лечение аксСпА сопряжено со значительными сложностями в связи с многообразием его клинических проявлений, которые включают аксиальные, внеаксиальные и внескелетные признаки. Более того, терапия, эффективная при осевом поражении, может оказаться безуспешной при других проявлениях аксСпА. В условиях реальной практики трудности назначения оптимальной схемы лечения конкретному больному могут быть обусловлены тем, что в рекомендациях по ведению АС выбор терапии определяется на основе консенсуса между врачом и пациентом, без конкретизации подходов к подбору ГИБП или тсБПВП, а также к мониторингу его эффективности [9]. Так, согласно обновленным рекомендациям ASAS-EULAR по ведению пациентов с аксСпА, в качестве препаратов первой линии могут быть назначены как иФНОα, так и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17 (иИЛ17) и Янус-киназа, при этом в случае наличия внескелетных проявлений (увеит, ВЗК) предпочтение должно отдаваться моноклональным антителам к ФНОα, а при псориазе – иИЛ17 [10]. Наблюдательные исследования показали, что пациенты с АС, не достигшие ответа на первый иФНОα, могут получить пользу от второго препарата, но при этом его пере-

носимость и выживаемость лечения будут хуже. В то же время модификация терапии иФНОα у пациентов, достигших низкой активности заболевания, за счет увеличения интервалов между введениями препарата может быть целесообразной, тогда как прекращение лечения по любым причинам в большинстве случаев приводит к обострению аксСпА [2]. Таким образом, некорректный выбор первого ГИБП или тсБПВП, а также необоснованные изменения тактики терапии могут существенно влиять на формирование когорты труднолечимых пациентов.

Как показали результаты нашего исследования, около 6% стационарных больных АС могут быть отнесены к категории труднолечимых по причине неэффективности двух и более ГИБП. Однако данный показатель не следует рассматривать как частоту D2T среди всей популяции больных АС, так как это особая группа пациентов, специально направленной в НИИР им. В.А. Насоновой в связи с сохраненной высокой активностью заболевания и сложностями в выборе терапевтической тактики.

Поскольку длительность заболевания а priori влияет на частоту труднолечимых пациентов, в дизайне исследования этот фактор был изначально нивелирован. Поэтому группу контроля отбирали с учетом возраста начала и длительности болезни в основной группе.

При сравнении клинической картины у больных основной и контрольной групп оказалось, что они слабо различались по полу, частоте энтезита, коксита, активных воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ. Не выявлено принципиальных различий и в активности АС по индексам BASDAI

и ASDAS-СРБ, значениям СРБ, однако в основной группе СОЭ была значимо выше, чем в контроле. В основной группе оказалось значимо больше пациентов, перенесших эндопротезирование суставов, что в целом отражает тяжесть течения заболевания. В то же время частота обнаружения синдесмофитов у этих пациентов была практически в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Выявленные с помощью корреляционного анализа особенности АС у больных с неэффективностью в анамнезе двух и более ГИБП следует интерпретировать с осторожностью, так как количество пациентов было относительно небольшим.

Вопрос, который в последнее время активно обсуждается в рамках проблемы труднолечимого РА: является ли последовательность назначения ГИБП одним из факторов, влияющих на его формирование [8], не был проанализирован, поскольку практически все больные исходно получали иФНОα. В дальнейшем, по мере накопления клинического опыта, связь между последовательностью применения ГИБП/тсБПВП и отсутствием достижения целей лечения будет оценена.

Заключение. Стратегия T2T при аксСпА не всегда позволяет добиться намеченных целей, и, по нашим данным, среди стационарных больных АС количество лиц с неэффективностью двух и более ГИБП в анамнезе достигает 6%. Среди особенностей течения заболевания у этих пациентов по сравнению с контролем можно выделить начало заболевания с РеА, высокую частоту периферического артрита и эндопротезирования суставов, более высокую СОЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, et al. Efficacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan; 56(1):95-102. doi: 10.1093/rheumatology/kew367. Epub 2016
- Lindström U, Olofsson T, Wedren S, et al. Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28; 21(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
- Narasimhan K. Difficult to Treat and Severe Asthma: Management Strategies. *Am Fam Physician*. 2021 Mar 1;103(5):286-90.
- Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from a global IOIBD survey. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):390-1. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00085-1
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
- Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матьянова ЕВ и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661-6. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):661-6. (In Russ.)].
- Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3060. doi: 10.1097/MD.00000000000003060
- 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.11.2022/20.01.2023/23.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы № 1021051503111-9.

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 as part of research work № 1021051503111-9.

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>

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

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

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Мезентериальный панникулит в практике ревматолога

Егорова О.Н.¹, Дацина А.В.²

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Мезентериальный панникулит (МПн) — редкая форма воспаления жировой ткани, преимущественно брыжейки кишечника, реже сальника, пред- и забрюшинной клетчатки. В литературе не так много описаний МПн при ревматических заболеваниях: системной красной волчанке, системном склерозе, синдроме Шегрена, ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, мезентериальной форме (Мф) идиопатического лобулярного панникулита (ИЛПн) и IgG4-связанном заболевании (IgG4-СВ). Учитывая полиморфизм клинических проявлений, в том числе системных, представляет интерес взгляд на проблему МПн с позиции ревматолога.

Цель исследования — оценка клинических и лабораторных особенностей МПн в современной ревматологической практике.

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента (19 мужчин и 45 женщин в возрасте от 19 до 76 лет, медиана длительности заболевания — 28,6 [0,3; 243] мес). Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включавшему стандартные клинические, иммунологические методы, а также определение фекального кальпротектина и онкомаркеров, УЗИ кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК), компьютерную томографию органов грудной клетки и органов брюшной полости, позитронно-эмиссионную томографию органов брюшной полости, патоморфологическое исследование биоптатов кожи, ПЖК и брыжейки.

Результаты и обсуждение. У 89% больных отмечалась боль в животе, у 48,4% — тошнота, у 53,1% — слабость, у 44% — повышение температуры тела до субфебрильных цифр, у 32,8% — суставной синдром, у 29,6% — поражение кожи и ПЖК. Медиана СОЭ составила 34 [11; 52] мм/ч, уровня СРБ — 14 [2; 72] мг/л. Большинство иммунологических показателей оставались в пределах нормы, но в ряде случаев отмечалось повышение концентрации ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, IgG4. Уровень онкомаркеров СА 125, РЭА, СА 19—9 и ТumorM2-РК был повышен в 2 раза и более у 5 пациентов. В настоящем исследовании наблюдались все рентгенологические признаки и все степени тяжести МПн. Дополнительное обследование подтвердило наличие Мф ИЛПн, РА, IgG4-СВ, желудочно-кишечных, злокачественных, гематологических и других заболеваний, что позволило выделить пять диагностических блоков.

Заключение. Ранняя диагностика и корректная интерпретация указанных изменений требуют выполнения большого числа исследований и мультидисциплинарного подхода, что способствует достоверному и своевременному распознаванию болезни.

Ключевые слова: мезентериальный панникулит; боль в животе; ревматические заболевания; дифференциальная диагностика; компьютерная томография.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Дацина АВ. Мезентериальный панникулит в практике ревматолога. Современная ревматология. 2023;17(3):37–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-37-44

Mesenteric panniculitis in rheumatologist practice

Egorova O.N.¹, Datsina A.V.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

Mesenteric panniculitis (MPn) is a rare form of adipose tissue inflammation, mainly of the intestinal mesentery, less often of the omentum, pre- and retroperitoneal tissue. There are not many descriptions of MPn in rheumatic diseases in the literature: in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, mesenteric form (MF) of idiopathic lobular panniculitis (ILPn) and IgG4-related disease (IgG4-RD). Given the polymorphism of clinical manifestations, including systemic ones, it is of interest to look at the problem of MPn from the perspective of a rheumatologist.

Objective: to evaluate the clinical and laboratory features of MPn in modern rheumatological practice.

Material and methods. The study included 64 patients (19 men and 45 women aged 19 to 76 years, median disease duration 28.6 [0.3; 243] months). Laboratory and instrumental studies were carried out according to a single algorithm, which included standard clinical, immunological methods, as well as the determination of fecal calprotectin and tumor markers, ultrasound of the skin and subcutaneous adipose tissue (SAT), computed tomography of the chest and abdominal organs, abdominal positron emission tomography, pathomorphological examination of biopsies of the skin, pancreas and mesentery.

Results and discussion. 89% of patients had abdominal pain, 48.4% had nausea, 53.1% had weakness, 44% had subfebrile fever, 32.8% had articular syndrome, and 29.6% — skin and pancreas involvement. Median ESR was 34 [11; 52] mm/h, CRP level — 14 [2; 72] mg/l. Most of

the immunological parameters remained within the normal range, but in some cases there was an increase in the concentration of rheumatoid factor, antibodies to the cyclic citrullinated peptide, IgG4. The level of tumor markers CA 125, CEA, CA 19–9 and TumorM2-PK was increased 2 times or more in 5 patients. In our study, all radiological signs and all degrees of severity of MPn were observed. An additional examination confirmed the presence of MF ILPn, RA, IgG4-RD, gastrointestinal, malignant, hematological and other diseases, which made it possible to identify five diagnostic blocks.

Conclusion. *Early diagnosis and correct interpretation of the described changes require a lot of work-up and a multidisciplinary approach, which contributes to accurate and timely recognition of the disease.*

Keywords: *mesenteric panniculitis; abdominal pain; rheumatic diseases; differential diagnosis; CT scan.*

Contact: *Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru*

For reference: *Egorova ON, Datsina AV. Mesenteric panniculitis in rheumatologist practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(3):37–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-37-44*

Мезентериальный (брыжеечный) панникулит (МПн) – относительно редкий неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате различных причин (воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные болезни, инфекции, травмы и др.), с локализацией патологических изменений в жировой ткани (ЖТ) брыжейки кишечника, сальника, реже в жировой клетчатке пред- и забрюшинной областей. Распространенность МПн варьируется от 0,16 до 7,8% [1–5]. Подавляющее большинство случаев МПн приходится на возраст 50–70 лет, преимущественно болеют мужчины кавказской, североафриканской и другой этнической принадлежности [1, 2]. Соотношение мужчин и женщин составляет 2–3:1 [1–7].

Идиопатическое воспаление брыжейки впервые было описано в 1924 г. S.V. Jura [8] как «склерозирующий мезентерит». Позже, в 1960 г., W. Odgen и соавт. [9] предложили термин «брыжеечный панникулит». В литературе это воспалительное заболевание встречается под разными названиями: «липосклеротический мезентерит», «мезентериальная форма (Мф) идиопатического лобулярного панникулита» (ИЛПн, болезнь Вебера–Крисчена), «склерозирующий мезентерит», «брыжеечная липодистрофия», «мезентериальный склероз», «брыжеечный липоматоз», «липогранулема брыжейки», «ретрактивный мезентерит» [1–10]. Такое обилие терминов вызвало значительную путаницу, но в настоящее время это заболевание расценивается как единый патологический процесс с двумя подгруппами. Если воспаление и некроз жира преобладают над фиброзом, используется термин «мезентериальный (брыжеечный) панникулит», а если превалируют фиброз и ретракция – термин «ретракционный, или склерозирующий, мезентерит» [1, 2, 11].

Несмотря на длительную историю изучения, единая концепция этиологии и патогенеза болезни отсутствует. Предполагают иммунопатологическую природу МПн, где ключевыми триггерами воспаления ЖТ являются клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, избыточное содержание свободных жирных кислот и липополисахаридов [12].

Провоцирующими факторами развития МПн могут быть травма или хирургическое вмешательство, тепловые или химические повреждения, нарушения в системе свертывания, изменения сосудистой стенки, поражение желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем, ожирение, развитие онкологической патологии, влияние бактериальной инфекции, курения и наркотиков [1–4, 13, 14]. Имеется незначительное число описаний МПн при синдроме Шегрена [15], системной красной волчанке [16], системном склерозе [17],

ревматоидном артрите (РА) [18], анкилозирующим спондилите [19], Мф ИЛПн [20, 21] и IgG4-связанном заболевании (IgG4-СВ) [22]. Истинная клиническая и прогностическая значимость МПн при ревматических заболеваниях остается недооцененной.

Пациенты могут предъявлять неспецифические жалобы, в основном на желудочно-кишечные проявления, включая боль в животе, запор или диарею, иногда пальпируемое образование в брюшной полости, потерю массы тела, лихорадку или асцит [1–7, 10–14]. Изменения лабораторных показателей при МПн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса [23]. Нередко заболевание протекает бессимптомно и является диагностической находкой при компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии брюшной полости. Основными рентгенологическими признаками МПн являются: одиночная четко очерченная масса, иногда неоднородной повышенной плотности ЖТ в корне брыжейки (симптом «мутной брыжейки»), захват верхних брыжеечных сосудов без вовлечения крупных сосудов, отсутствие признаков инвазии петель тонкой кишки влево, увеличение лимфатических узлов в брыжейке до 10 мм и наличие псевдокапсулы (симптом «жирового кольца»), окружающей область пораженной ЖТ брыжейки, которая имеет вид тонкого ободка толщиной <4 мм [2, 13]. Для подтверждения диагноза МПн необходимо минимум три из перечисленных выше признаков поражения брыжейки [5]. В отдельных случаях нодулярный жировой некроз невозможно отличить от опухоли [1–7, 23]. V.N. Eze и S. Halligan [24] предложили выделять три степени тяжести МПн: при легкой выявляются очаговое увеличение брыжеечного жира и инкапсулированные узлы; при умеренной – диффузное мягкотканное образование с масс-эффектом на окружающие петли тонкой кишки и увеличение количества лимфатических узлов; при тяжелой – значимое прогрессирование МПн брыжейки и псевдокапсулы с многочисленными отдельно выступающими узлами.

Учитывая полиморфизм клинических проявлений [1–5, 10–12, 15–22], в том числе системных, представляется интересным рассмотреть проблему МПн с позиции ревматолога.

Цель исследования – оценить клинические и лабораторные особенности МПн в современной ревматологической практике.

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента (19 мужчин и 45 женщин в возрасте от 19 до 76 лет). Медиана длительности заболевания – 28,6 [0,3; 243] мес (табл. 1). Больные обращались в ФГБНУ «Научно-исследовательский

Таблица 1. Общая клиническая и лабораторная характеристика больных с МПн (n=64)
Table 1. General clinical and laboratory characteristics of patients with MPn (n=64)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	19 (29,6) 45 (70,3)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,6 [0,3; 243]
Длительность заболевания, n (%): <6 мес 6 мес – 1 год 1–5 лет 5–10 лет >10 лет	16 (25) 24 (37,5) 17 (26,5) 5 (7,8) 2 (3,1)
ИМТ, кг/м ² , М±σ: недостаточная массы тела норма избыточная масса тела ожирение I степени ожирение II степени ожирение III степени	24,1±12,0 3 (4,6) 21 (32,8) 12 (18,7) 9 (14,0) 8 (12,5) 11 (17,1)
Лихорадка >37 °C, n (%) Температура тела, °C, М±σ	28 (44) 37,7±0,9
Боль в животе, n (%)	57 (89)
Снижение массы тела, n (%)	17 (26,5)
Слабость, n (%)	34 (53,1)
Суставной синдром, n (%)	21 (32,8)
Снижение аппетита, n (%)	32 (50)
Метеоризм, n (%)	42 (65,6)
Тошнота, n (%)	31 (48,4)
Диарея, n (%)	19 (29,6)
Запор, n (%)	23 (35,9)
Уплотнение кожи и ПЖК, n (%)	19 (29,6)
Боль при пальпации в околопупочной области, n (%)	64 (100)
Повышение СОЭ >30 мм/ч, n (%) СОЭ, мм/ч (по Вестергрену), М±σ	41 (64,0) 33,21±16,78
СРБ >5,0 мг/л, n (%) СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 (73,4) 16,8 [2; 79]
Повышение уровня АЛТ >40 Ед/л, n (%) АЛТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21 (32,8) 45,12 [22; 280]
Повышение уровня АСТ >37 Ед/л, n (%) АСТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 (21,8) 37,4 [20,7; 262,1]
Повышение уровня фекального кальпротектина >50 мкг/г, n (%) Фекальный кальпротектин, М±σ, мкг/г	14 (21,8) 384±89,7

Для характеристики поражения кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя.

Для определения индекса массы тела (ИМТ) использовали формулу Кетле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)². Оптимальной массой тела считается показатель 18,5≤ИМТ≤24,9 кг/м², недостаточной – ИМТ<18,5 кг/м², избыточной – 25≤ИМТ<30 кг/м², ожирением I степени – 30≤ИМТ<35 кг/м², ожирением II степени – 35≤ИМТ<40 кг/м² и ожирением III степени – ИМТ≥40 кг/м².

Учитывая многофакторность развития МПн, у всех пациентов проводили комплексный дифференциально-диагностический поиск. В случае выявления вторичного характера МПн и обнаружения неревматического основного заболевания (болезнь Крона, хронический колит, панкреатит, онкогематологические заболевания и т. д.) пациента направляли к другим специалистам для дальнейшего наблюдения.

Лабораторные и инструментальные исследования выполняли по единому алгоритму, включавшему стандартные клинические методы, а также определение SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), уровня IgG- и IgM-антител к SARS-CoV-2, вируса иммунодефицита человека, антител к вирусам гепатита В и С, антистрептолизина-О (АСЛ-О) и сероточной концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), амилазы, липазы, креатинфосфокиназы, креатинина, общего белка с фракциями, СРБ, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антител к Scl-70, IgM, IgA, IgG, IgG4, исследование фекального кальпротектина, онкомаркеров (CA 125, CA 15-3, CA 19-9,

институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2013 по 2023 г. с направительными диагнозами: МПн (78% случаев), узловатая эритема или панникулит (19%) и РА (3%) Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ракового эмбрионального антигена – РЭА, – простатспецифического антигена, опухолевой пируваткиназы типа M2, TumorM2-РК), туберкулиновой кожной пробы и проведение КТ органов грудной клетки. Всем больным выполняли КТ брюшной полости с контрастированием с использованием 64- или 40-срезового сканера с осевыми реконструктивными изображениями толщиной 5 мм от диафрагмы до лобкового

симфиза. Наличие и степень тяжести МПн оценивали по стандартному протоколу [2, 13, 24]. УЗИ уплотнений кожи с ПЖК проведена 19 больным, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ) органов брюшной полости – 11 пациентам с различными злокачественными новообразованиями в анамнезе и атипичной клинико-инструментальной картиной МПн. У 16 больных с уплотнениями выполнено патоморфологическое исследование биоптатов кожи и ПЖК из области узла и у 10 – пункционная биопсия брыжейки.

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Для независимых выборок значимость различий анализировали непараметрическими методами с использованием критерия Манна–Уитни. Для анализа зависимостей использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Соотношение мужчин и женщин в целом по группе – 1:2,3 (см. табл. 1). МПн значимо чаще выявлялся в возрасте 45–65 лет (у 74% мужчин и 62% женщин) и реже – в возрасте 66–76 лет (у 21 и 13,3% соответственно), $p < 0,05$. Жители европейской части России составляли 97%. У 63% больных диагноз МПн подтвержден в течение первого года после начала болезни и у 2 (3,1%) – более чем через 10 лет (см. табл. 1).

У 15 (23,4%) пациентов в анамнезе имелась целиакия, у 5 (7,8%) – хронический панкреатит, у 3 (4,6) – хронический колит, по 2 (3,1%) больных страдали РА и раком молочной железы, по 1 (1,5%) – генерализованным липоматозом, неходжкинской лимфомой и раком почки. Вероятные иницирующие факторы болезни выявлены у 13 (20,3%) больных: хирургические вмешательства – у 7 (холецистэктомия – у 3, операция по поводу спаечной болезни, аппендэктомия, гистерэктомия, резекция правой почки по поводу рака – по 1 случаю), по 2 больных имели в анамнезе травму живота, инфекцию COVID-19 (в пост-остром периоде) и вакцинацию «Гам-КОВИД-Вак». Впервые болезненность и дискомфорт в животе возникали в среднем через $1,1 \pm 0,3$ мес после воздействия возможных провоцирующих факторов. Наследственный фактор выявлен у 1 (1,5%) больного с генерализованным липоматозом.

При первичном осмотре в четверти случаев отмечен повышенный ИМТ. Так, у 8 пациентов ИМТ составлял $34,2 \pm 4,7$ кг/м², что позволило диагностировать ожирение II степени, и у 11 – $42,7 \pm 6,3$ кг/м², что расценено как ожирение III степени (см. табл. 1).

Большинство пациентов (89%) жаловались на неопределенную боль в животе с тошнотой (48,4%), эти симптомы постепенно нарастали и сохранялись от 24 ч до нескольких недель и месяцев, без явной связи с какими-либо факторами. У 11 пациентов резко выраженная боль в правом подреберье и в области пупка возникла после значительной физической нагрузки (подъем тяжести или давление автомобильного ремня безопасности на переднюю брюшную стенку) с последующим развитием клинической картины острого живота. В 44% случаев отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр и в 53,1% – слабость. Синдром раздраженного кишечника характеризовался метеоризмом в 65,6% случаев, снижением аппетита в 50%, диареей более

3 раз в день в 29,6% и запором в 35,9% (см. табл. 1). Продолжительность симптомов составляла от 3 нед до 2 лет. У 21 (32,8%) больного отмечен суставной синдром ($p < 0,001$), проявлявшийся у 12 пациентов полиартралгиями. У 24% больных выявлен поли- или олигоартрит с поражением коленных и/или голеностопных суставов, у 2 из них – симметричный артрит мелких суставов кистей и стоп. В 17 наблюдениях зафиксировано асимметричное поражение суставов ($p < 0,02$), преимущественно коленных (63,1%) и плечевых (47,3%). В 29,6% случаев отмечено поражение кожи (см. табл. 1). У 3 пациентов пальпировались множественные (≥ 17) распространенные безболезненные округлые образования на верхних конечностях, бедрах и туловище без изменения цвета кожи. У 16 (84,2%) больных определялись умеренно болезненные (от 40 до 70 мм по ВАШ) гиперемированные узлы на верхних и нижних конечностях, туловище и в ягодичной области. У 11 больных число узлов колебалось от 1 до 3, у 5 оно достигало 14, а их размер – от 3 до 10 см. Во всех случаях уплотнения были изолированными и четко отграниченными от окружающей ткани, имели окраску от розовой до красно-багровой. У всех больных выявлены блюдцеобразные западения кожи вследствие атрофии ПЖК, что специфично для МПн. Ни у одного пациента не зафиксировано узлов на лице (!). У 11 (57,8%) больных поражение кожи и ПЖК ассоциировалось с субфебрильной температурой ($p < 0,05$). При физикальном обследовании у 23 больных определялось мягкое образование разной величины в брюшной полости. У всех пациентов отмечалась болезненность (от 30 до 90 мм по ВАШ) при пальпации околопупочной области, преимущественно слева от средней линии живота (76,5% случаев).

При лабораторном исследовании медиана СОЭ составила $33,21 \pm 16,78$ мм/ч, уровень СРБ – $16,8 [2; 79]$ мг/л (см. табл. 1). Примечательно, что повышение концентрации СРБ в 2,5 раза относительно верхней границы нормы сопровождалось наличием уплотнений кожи и ПЖК ($p < 0,02$), суставного синдрома ($p < 0,03$) и боли в околопупочной области ($p < 0,05$). У 22 пациентов отмечалось повышение содержания трансаминаз, что нередко отражало торпидное течение заболевания ($p < 0,01$). Большинство иммунологических показателей находились в пределах нормы, но отмечалось повышение уровня РФ и АЦЦП при РА ($n=2$) и IgG4 (до 145 мг/дл) при IgG4-CV ($n=2$). В общем анализе мочи патологических изменений не установлено. Увеличение содержания фекального кальпротектина (в среднем до $384 \pm 89,7$ мкг/г) выявлено у 14 (21,8%) пациентов. Результаты пробы Манту или Диаскинтеста во всех случаях были отрицательными. У всех пациентов определение SARS-CoV-2 методом ПЦР дало отрицательный результат. В 60,9% случаев выявлены IgG-антитела к SARS-CoV-2. У 7,8% больных уровень АСЛ-О был повышен до 600 Ед/мл. Увеличения концентрации IgG- и IgM-антител к вирусу иммунодефицита человека, маркеров гепатита В и С не зарегистрировано. Уровень онкомаркеров СА 125, РЭА, СА 19-9 и TumorM2-РК был повышен в 2 раза и более у 5 пациентов.

У 52 (81,2%) больных МПн оказался случайной находкой при КТ органов брюшной полости. Максимальные поперечные размеры мягкотканного образования варьировались от 6,8 до 15,6 см с капсулой $3,4 \pm 0,8$ мм (табл. 2). У 37 пациентов его максимальный поперечный диаметр был направлен в левую область живота, где это образование распро-

Таблица 2. Результаты КТ у пациентов с МПн (n=64)
Table 2. CT findings in patients with MPn (n=64)

Показатель	Значение
Плотность ЖТ брыжейки (симптом «мутной брыжейки», физиологическая норма от -28 до -85 ед. Н), ед. Н, М±σ	59±2
Плотность окружающей клетчатки (физиологическая норма от -105 до -135 ед. Н), ед. Н, М±σ	116±8
Мягкотканное образование в корне брыжейки, n (%)	64 (100)
Наличие четко очерченных узелков мягких тканей внутри массы, n (%)	29 (45,3)
Симптом «жирового кольца», n (%)	52 (81,2)
Признаки инвазии в петли тонкой кишки, n (%): без смещения со смещением	57 (89) 7 (11)
Полоска, или псевдокапсула, мм, n (%): < 4 >4	38 (59,3) 9 (14)
Лимфатические узлы, мм, n (%): нет <5 5–10 >10	19 (29,6) 26 (40,6) 12 (18,7) 7 (11)
Кальцификация, n (%)	2 (3,1)
Фиброз, n (%)	3 (4,6)

странялось от корня брыжейки до тощей кишки. У 4 пациентов образование было ориентировано вправо и связано с сосудами. Плотность жировой массы по данным КТ колебалась от -28 до -85 ед. Н (в среднем -54±2 ед. Н), что значимо выше, чем у забрюшинного жира, — от -105 до -135 ед. Н (в среднем -116±8 ед. Н; $p < 0,0001$). В 45,3% случаев выявлены четко очерченные узелки с плотностью мягких тканей в поперечном диаметре менее 4,7 мм. Гипоплотный жировой ореол с плотностью по данным КТ от -115 до -100 ед. Н (в среднем -107±5 ед. Н) окружал сосуды и узлы у 52 пациентов. Полоска, или псевдокапсула, до 4 мм выявлена в 59,3% случаев ($p < 0,0003$). Скопление брыжеечных сосудов отмечено у 4 больных. В 11% случаев зафиксировано увеличение лимфатических узлов более 10 мм. У 3 пациентов выявлен фиброз и у 2 — кальцификация ЖТ (см. табл. 2). Легкая степень тяжести МПн определена у половины больных, умеренная — у 28,1% и тяжелая — у 22%.

УЗИ уплотнений проведено 19 больным: у 3 из них без изменения цвета кожи определялись округлые или овальные мягкие с дольчатой структурой образования с четким контуром, что соответствует генерализованному липоматозу, у 16 — типичная картина МПн при ИЛПн [21].

У 11 пациентов с различными злокачественными новообразованиями в анамнезе и атипичной клинико-инструментальной картины МПн проведена ПЭТ с КТ. У 7 из них наблюдалось повышенное поглощение 18 F-фтордезоксиглюкозы лимфатическими узлами, пораженной брыжейкой, почками, молочной железой или селезенкой. У 2 пациентов с ИЛПн и по 1 — с признаками язвенного некротического колита и постравматического МПн выраженной патологии не выявлено.

Патоморфологическое исследование материала из области узла выполнено у 16 пациентов с уплотнением кожи и ПЖК. Отмечалось выраженное воспаление долек клетчатки с фо-

кусами липонекроза и воспалительным инфильтратом (наряду с лимфоцитами, лейкоцитами и гистиоцитами присутствовали эозинофилы и гигантские многоядерные клетки). Полученные результаты подтвердили диагноз ИЛПн.

У 10 больных проведена пункционная биопсия уплотнения брыжейки. В 2 случаях с Мф ИЛПн обнаружены инфильтрация ЖТ с большим количеством липидосодержащих макрофагов, скопление лимфоцитов и липонекроз, признаки васкулита отсутствовали. У 5 пациентов с подозрением на злокачественные заболевания наблюдался ядерный атипизм клеток инфильтрата. У 2 больных с фиброзом ЖТ брюшной полости определялась жировая и волокнистая соединительная ткань с выраженной и умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, одиночными лимфоидными фолликулами, выраженным очаговым вихреобразным фиброзом вокруг сосудов и нервных стволиков, признаками флебита у одного больного и облитерирующего флебита у другого. В 1 случае с обострением хронического панкреатита в ткани брыжейки выявлены фокусы липонекроза с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией и значительным содержанием эозинофилов.

Таким образом, на основании данных анамнеза и комплексного клинико-лабораторного обследования были диагностированы следующие заболевания: у 16 (25%) пациентов — Мф ИЛПн, у 5 (7,8%) — обострение дивертикулеза, по 4 (6,2%) больных имели хронический колит, обострение панкреатита, неуточненный МПн, по 3 (4,6%) — генерализованный липоматоз и неспецифический язвенный колит, по 2 (3,1%) — РА, IgG4-СВ, болезнь Крона, энтерит и травму живота, 1 (1,5%) — нарушение мезентериального кровообращения (компрессионный брыжеечный тромбоз), развившееся в пост-острый период COVID. Интересно, что у 1 больной в пост-острый период COVID впервые диагностирован токсический энтерит, а у 2 больных после вакцинации

«Гам-КОВИД-Вак» — обострение хронического колита. У 7 (9,3%) пациентов в анамнезе имелось одно или несколько хирургических вмешательств: холецистэктомия (у 3), аппендэктомия, гистерэктомия, операция по поводу спаечной болезни и резекция правой почки по поводу рака (по 1). У 7 (7,8%) больных подтверждены злокачественные образования: карциноидная опухоль и фолликулярная неходжкинская лимфома (по 2 случая), лимфоплазмочитарная лимфома, рак молочной железы и рак почки (по 1).

Обсуждение. Поражение ЖТ брыжейки кишечника, сальника, пред- и забрюшинной областей нередко представляет собой одну из наиболее сложных диагностических задач, особенно в дебюте основного заболевания. Общность клинической и лабораторной симптоматики, отсутствие специфических для МПн тестов часто служат причиной как гипо-, так и гипердиагностики. Безусловно, важное значение для верификации основного диагноза имеют объективные данные.

В настоящее время нет однозначного понимания гендерной частоты МПн. В нашем исследовании, как и в работе М. Daskalogiannaki и соавт. [13], преобладали женщины, что противоречит ранее опубликованным результатам [6]. Вероятно, полученные нами данные о половом диморфизме обусловлены превалированием пациентов с ИЛПн, который чаще встречается у женщин [21, 25]. В настоящем исследовании на момент установления диагноза МПн средний возраст пациентов ($57,7 \pm 5,4$ года) был сопоставим с представленным в литературе [1–5, 13, 26]. Однако ряд других авторов [2, 5] отмечает, что заболевание чаще встречается между 6-м и 7-м десятилетием жизни, а иногда возникает и у детей [27]. М. Alshaimi и соавт. [26] проанализировали 40 больных МПн 53–68 лет (средний возраст – 60,5 года): 50% мужчин были в возрасте 50–80 лет (средний возраст – 65 лет) и 4% пациентов отнесены к «младшей» возрастной группе – 28–36 лет (средний возраст – 32 года). I. Issa и H. Baidoun [6] отметили, что МПн чаще встречается у кавказских мужчин. Наше исследование не подтвердило этой закономерности.

До сих пор подавляющее большинство случаев МПн является диагностической находкой при КТ органов брюшной полости, выполняемой по другим показаниям, что мы и наблюдали в настоящей работе. Вполне вероятно, что в последние годы увеличение заболеваемости МПн связано с широким использованием КТ. Неясно, когда и какими ранними жалобами дебютирует МПн, не связанный с первичным заболеванием. По данным М. Daskalogiannaki и соавт. [13], проявления МПн довольно однотипны: абдоминальная боль, снижение массы тела, повышение температуры тела, дисфункция кишечника, иногда поражение кожи с ПЖК и пальпируемое образование в брюшной полости. В случаях ретрактивного мезентерита, при котором доминирует фиброз, могут наблюдаться симптомы непроходимости кишечника или даже ишемии, сопровождающиеся тошнотой, рвотой или запором [1–5, 26, 28]. В то же время у ряда больных клиническая симптоматика отсутствует, что было продемонстрировано и в нашем исследовании. Суставной синдром и изменения кожи с ПЖК в данной работе выявлены в 33 и 30% случаев соответственно.

Лабораторные изменения при МПн, как правило, неспецифичны, и показатели часто остаются в пределах референтных значений [1–7, 13, 23–27]. Однако T.S. Emory и соавт. [23] отметили повышение СОЭ и уровня СРБ, которые

могут служить объективными показателями эффективности медикаментозной терапии. В то же время N. van Putte-Katier и соавт. [2] наблюдали повышенное содержание острофазовых показателей крови в 51,5% случаев, причем у больных МПн, связанным со злокачественными/лимфолиферативными заболеваниями, их значения были несколько выше, чем при других состояниях, но эти различия не достигали статистической значимости. В нашей работе повышение СОЭ и уровня СРБ отмечено в 3/4 случаев, что, вероятно, объясняется доминированием пациентов с ИЛПн и желудочно-кишечными заболеваниями. Мы установили, что увеличение печеночных проб встречалось при паранеопластических заболеваниях, что требует дальнейшего уточнения.

КТ брюшной полости с внутривенным введением йодсодержащего контрастного вещества является лучшим методом визуализации для подтверждения диагноза МПн [1–3, 6, 7, 10–22, 26, 29]. В настоящем исследовании наблюдались все рентгенологические признаки и все степени тяжести данного состояния (см. табл. 2). При КТ МПн чаще всего определяется в виде мягкотканного образования в корне брыжейки, окружающего брыжеечные сосуды [1–7, 24–29], что отмечалось у всех наших пациентов. В большинстве случаев при МПн выявляется признак «жирового кольца» (ореола), который мы обнаружили в 81,2% случаев, что согласуется с данными предыдущих исследований, в которых он отмечен у 65–85% пациентов [1–7, 13, 23–28]. Этот признак имеет решающее значение для подтверждения диагноза МПн, поскольку он никогда не встречается при злокачественных и лимфолиферативных заболеваниях брыжейки [2, 6, 13, 23–26]. Еще один характерный КТ-признак МПн – наличие полоски, или псевдокапсулы, для которой не удается определить гистологический эквивалент при чрескожной/интраоперационной биопсии или оперативном вмешательстве. По данным литературы, псевдокапсула присутствует примерно в 60% случаев [1–3, 6, 13, 23–29]. Мы выявили этот признак в 73,4% случаев, причем у 14% больных она была более 4 мм, что является показателем малигнизации. Некоторые авторы считают, что выявление как признака «жирового кольца», так и псевдокапсулы является достаточным для подтверждения диагноза МПн [2–6, 10, 13, 23–26]. При КТ может быть обнаружен и другой очень важный диагностический симптом МПн – наличие субсантиметровых лимфатических узлов в брыжеечной ЖТ, что ассоциируется с лимфолиферативными и злокачественными заболеваниями [1–6, 13, 23, 26]. Такие изменения мы наблюдали у 11% больных, у которых позже были верифицированы эти болезни.

До сегодняшнего дня этиология МПн не установлена. Тем не менее в литературе упоминаются некоторые предрасполагающие факторы, главным из которых является травма брюшной полости и/или операция на брюшной полости в анамнезе с развитием МПн, который расценивается как охранительная реакция организма [13, 23]. Фактически 14% пациентов с МПн в нашем исследовании ранее перенесли операцию на брюшной полости или органах малого таза либо травму живота. T.S. Emory и соавт. [23] представили серию случаев, в которых у 84% пациентов в анамнезе были травмы брюшной полости или хирургические вмешательства. Кроме того, заболевание может быть связано и с другими факторами, такими как брыжеечный тромбоз, брыжеечная артериопатия, лекарственные препараты, термические или химические повреждения, васкулит, авитаминоз, аутоиммунное заболевание,

шовный материал, панкреатит, реакции гиперчувствительности и даже бактериальная инфекция [13, 30]. Более поздние исследования показали выраженную связь между потреблением табака и паникулитом [13]. Аналогичные результаты поражения ПЖК продемонстрированы и в нашей работе.

Анализ полученных нами клинических и лабораторных данных позволяет выделить пять диагностических блоков. *Первый блок* — преимущественно желудочно-кишечные проявления (n=20): обострение дивертикулита (5 больных), хронический колит, рецидив панкреатита (по 4), неспецифический язвенный колит (3), болезнь Крона и энтерит (по 2). *Второй блок* — поражение кожи и ПЖК (n=19): Мф ИЛПн (16 больных) и генерализованный липоматоз (3). *Третий блок* — «посттравматический», последствия травмы живота и хирургических вмешательств (n=9): последствия холецистэктомии (3 больных), аппендэктомии, гистерэктомии, оперативного лечения спаечной болезни, резекции правой почки по поводу рака (по 1) и травмы живота (2). *Четвертый блок* — снижение массы тела, стойкое повышение температуры тела, повышенная потливость, увеличение уровня трансаминаз (n=7): карциноидная опухоль и фолликулярная неходжкинская лимфома (по 2 больных), лимфоплазматическая лимфома, рак молочной железы и рак почки (по 1). *Пятый блок* — прочие состояния (n=9): неуточненный МПн

(4 пациента), РА и IgG4-СВ (2) и нарушение мезентериального кровообращения (компрессионный брыжеечный тромбоз — 1).

Заключение. Учитывая выраженный клинический полиморфизм, МПн может встречаться в практике клиницистов разных специальностей. Однако превалирование в клинической картине лихорадочного, кожного и суставного синдромов, сопровождающихся повышением острофазовых показателей воспалительной активности, служит наиболее частой причиной обращения этих больных к ревматологу. Такое клиническое разнообразие означает, что при дифференциальной диагностике необходимо учитывать большое число заболеваний, что требует тщательной оценки имеющихся изменений.

Таким образом, настоящее исследование подтвердило, что МПн является синдромом, который нередко вызывает диагностические трудности, особенно в тех случаях, когда заболевание дебютирует с изолированного поражения ЖТ брюшной полости, поскольку клинические проявления неспецифичны, а системные диагностические критерии не применимы. Ранняя диагностика и интерпретация указанных изменений требуют выполнения большого числа исследований и мультидисциплинарного подхода, что способствует достоверному и своевременному распознаванию болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wagner C, Dachman A, Ehrenpreis ED. Mesenteritis and mesenteric lipodystrophy: descriptive review of a rare condition. *Clin Colon Rectal Surg.* 2022 Aug 10;35(4):342-8. doi: 10.1055/s-0042-1743588.
2. Van Putte-Katier N, van Bommel EF, Elgersma OE, et al. Mesenteric panniculitis: Prevalence, clinicoradiological presentation and 5-year follow-up. *Br J Radiol.* 2014 Dec; 87(1044):20140451. doi: 10.1259/bjr.20140451.
3. Carbonell S, Melgar P, Paya A, et al. Mesenteric panniculitis of the colon. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;37(4):247-51. doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.06.010.
4. Protin-Catteau L, Thieffin G, Barbe C, et al. Mesenteric panniculitis: review of consecutive abdominal MDCT examinations with a matched-pair analysis. *Acta Radiol.* 2016 Dec;57(12):1438-44. doi: 10.1177/0284185116629829.
5. Coulier B. Mesenteric panniculitis: Part 2: Prevalence and natural course: MDCT prospective study. *JBR-BTR.* 2011 Sep-Oct; 94(5):241-6. doi: 10.5334/jbr-btr.659.
6. Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 14;15(30): 3827-30. doi: 10.3748/wjg.15.3827.
7. Sharma P, Yadav S, Needham CM, et al. Sclerosing mesenteritis: A systematic review of 192 cases. *Clin J Gastroenterol.* 2017 Apr; 10(2):103-11. doi: 10.1007/s12328-017-0716-5
8. Jura SV. Mesenterile e scoleoste. *Policlinica (Sez part).* 1924;31:575.
9. Odgen W, Bradburn D, Rives J. Panniculitis of the mesentery. *Ann Surg* 1960;151:659-65.
10. Gu G, Wang SL, Wei XM, et al. Sclerosing mesenteritis a rare cause of abdominal pain and intra-abdominal mass. *Cases.* 2008 Oct 16; 1(1):242. doi: 10.1186/1757-1626-1-242.
11. Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. *Radiographics.* 2003 Nov-Dec;23(6):1561-7. doi: 10.1148/rg.1103035010.
12. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):1-4. doi: 10.1172/JCI92035. Epub 2017 Jan 3.
13. Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Feb;174(2): 427-31. doi: 10.2214/ajr.174.2.1740427.
14. Patel N, Saleeb S, Teplick S. General case of the day. Mesenteric panniculitis with extensive inflammatory involvement of the peritoneum and intraperitoneal structures. *Radiographics.* 1999 Jul-Aug;19(4):1083-5. doi: 10.1148/radiographics.19.4.g99j1221083.
15. Kakimoto K, Inoue T, Toshina K, et al. Multiple mesenteric panniculitis as a complication of Sjogren's Syndrome leading to ileus. *Intern Med.* 2016;55(2):131-4. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5407. Epub 2016 Jan 15.
16. Nomura S, Shimojima Y, Yoshizawa E, et al. Mesenteric panniculitis in systemic lupus erythematosus showing characteristic computed tomography findings. *Lupus.* 2021 Jul;30(8):1358-9. doi: 10.1177/09612033211020363. Epub 2021 May 26.
17. Arroyo-Avila M, Vila LM. Limited systemic sclerosis initially presenting with mesenteric panniculitis. *BMJ Case Rep.* 2014 Oct 17; 2014:bcr2014206961. doi: 10.1136/bcr-2014-206961.
18. Makdsi F, Brit M. A case of sclerosing mesenteritis with rheumatoid arthritis. *South Med J.* 2010 Jan;103(1):96-7. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181c47b7c.
19. Menendez PT, Alonso S, Alperi M, Ballina J. Mesenteric panniculitis in a patient with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Clin.* 2013 May-Jun;9(3):197. doi: 10.1016/j.reuma.2012.10.014. Epub 2013 Mar 22.
20. Ter Poorten MA, Thiers BH. Systemic Weber-Christian. *J Cutan Med Surg.* 2000 Apr;4(2):110-2. doi: 10.1177/12034754000400214.
21. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный паникулит как общеклиническая проблема. *Терапевтический архив* 2019;91(5):49-53. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis as a general clinical problem. *Terapevticheskii arkhiv* 2019;91(5):49-53. (In Russ.)].
22. Fukuda M, Miyake T, Matsubara A, et al. Sclerosing mesenteritis mimicking IgG4-related Disease. *Intern Med.* 2020 Feb 15;59(4): 513-8. doi: 10.2169/internalmedicine.3221-19. Epub 2019 Nov 8.
23. Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy:

- a single entity? *Am J Surg Pathol.* 1997 Apr; 21(4):392-8. doi: 10.1097/00000478-199704000-00004.
24. Eze VN, Halligan S. Mesenteric panniculitis: a clinical conundrum. *Br J Radiol.* 2023 Feb; 96(1142):20211369. doi: 10.1259/bjr.20211369.
25. Suarez Acosta C, Romero Fernandez E. Mesenteric panniculitis: A controversial entity. Many unanswered questions. *Eur J Intern Med.* 2015 Dec;26(10):e67-8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.004.
26. Alshaimi M, Alshowaiey RA, Alsumaihi AS, Aldhafeeri SM. Mesenteric panniculitis various presentations and management: A single institute ten years, experience. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Aug;80:104203. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104203
27. Oztan MO, Ozdemir T, Uncel M, et al. Isolated omental panniculitis in a child with abdominal pain: case report. *Arch Argent Pediatr.* 2016 Dec 1;114 (6):425. doi: 10.5546/aap.2016.eng.e425.
28. Gögebakan Ö, Osterhoff MA, Albrecht T. Mesenteric panniculitis (MP): A frequent coincidental CT finding of debatable clinical significance. *Rofo.* 2018 Nov;190(11):1044-52. doi: 10.1055/a-0633-3558. Epub 2018 Sep 6.
29. Badet N, Saille N, Briquez C, et al. Mesenteric panniculitis: still an ambiguous condition. *Diagn Interv Imagin.* 2015 Mar;96(3): 251-7. doi: 10.1016/j.diii.2014.12.002. Epub 2015 Feb 18.
30. Delgado Plasencia L, Rodríguez Balles-ter L, Lyepez-Tomassetti Fernandez EM, et al. Mesenteric panniculitis: experience in our center. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 May;99(5): 291-7. doi: 10.4321/s1130-01082007000500010.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.03.2023/20.05.2023/23.05.2023

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 article was prepared within the framework of the government task, 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>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Локальная терапия остеоартрита коленных суставов: результаты многоцентрового исследования мелоксикама

Торопцова Н.В.¹, Багрецова А.А.², Бурсиков А.В.³, Кузьмичева Е.В.⁴

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

²ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», Архангельск; ³ГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново; ⁴Центральная городская больница № 7», Екатеринбург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 163000, Архангельск, проспект Троицкий, 115;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; ⁴Россия, 620137, Екатеринбург, ул. Вилонова, 33

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, приводящее к инвалидности. Одним из главных направлений в лечении ОА является уменьшение болевого синдрома и увеличение функциональной активности пациентов.

Цель исследования — оценка эффективности, переносимости и безопасности препарата Мелоксикам Канон (МК) в форме геля для наружного применения 1% в качестве симптоматической терапии у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся болевым синдромом.

Материал и методы. В рандомизированное открытое многоцентровое исследование включено 100 пациентов с гонартрозом II–III стадии в возрасте от 50 до 80 лет, которые были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В основной группе пациенты местно применяли гель МК, а в группе сравнения — гель Амелотекс®. Пациенты обследованы исходно, через 7, 14 и 28 дней. Изучались следующие показатели: интенсивность боли при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), окружность пораженного коленного сустава (ОПКС); индексы Лекена и WOMAC; общая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ; ответ на терапию, переносимость по числу нежелательных реакций (НР), безопасность по анализам крови и мочи.

Результаты и обсуждение. Интенсивность боли по ВАШ к концу наблюдения в среднем снизилась в основной группе на $65,0 \pm 25,6\%$, а в группе сравнения — на $62,8 \pm 29,1\%$ ($p < 0,0001$ для каждой группы). Значимо уменьшилась ОПКС уже к визиту 3 в обеих группах. Выявлено улучшение ОСЗП по ВАШ в среднем на $69,7 \pm 24,3$ и $66,6 \pm 26,8\%$ соответственно ($p < 0,0001$ для каждой группы). Среднее снижение индекса Лекена составило $55,0 \pm 30,1$ и $52,8 \pm 38,3\%$, а индекса WOMAC — $58,9 \pm 30,8$ и $59,3 \pm 31,8\%$ соответственно в основной группе и группе сравнения ($p < 0,0001$ в каждой группе для обоих индексов), при этом различий в динамике всех показателей между двумя группами не установлено ($p > 0,05$). В ходе наблюдения не отмечено отрицательной динамики состояния больных в обеих группах. Серьезных НР и летальных исходов за время исследования не зарегистрировано.

Заключение. Проведенное многоцентровое исследование продемонстрировало, что гель МК является эффективным и безопасным препаратом для местного применения при ОА, сопровождающемся болевым синдромом.

Ключевые слова: гонартроз; мелоксикам; рандомизированное исследование; эффективность.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@iramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Багрецова АА, Бурсиков АВ, Кузьмичева ЕВ. Локальная терапия остеоартрита коленных суставов: результаты многоцентрового исследования мелоксикама. Современная ревматология. 2023;17(3):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-45-50

Local therapy of the knee osteoarthritis: results of a multicenter study of meloxicam

Toroptsova N.V.¹, Bagretsova A.A.², Bursikov A.V.³, Kuzmicheva E.V.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²N.N. Semashko Northern Medical Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Arkhangelsk; ³Ivanovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Ivanovo; ⁴Central City Hospital No. 7, Yekaterinburg

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²115, Troitsky Prospect, Arkhangelsk 163000, Russia;

³8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia; ⁴33, Vilonova Street, Yekaterinburg 620137, Russia

Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease that leads to disability. One of the main treatment approaches in OA is to reduce pain and increase the functional activity of patients.

Objective: to evaluate the efficacy, tolerability and safety of Meloxicam Canon (MC) in the form of a 1% gel for external use as a symptomatic therapy in patients with knee OA, accompanied by pain.

Material and methods. The randomized, open, multicenter study included 100 patients aged 50 to 80 years with stage II–III knee OA, who were randomized into two groups in a 1:1 ratio. In the main group, patients applied MC gel topically, and in the comparison group — Amelotex® gel. Patients were examined at baseline, and after 7, 14 and 28 days. The following indicators were studied: intensity of pain during movement on a visual analogue scale (VAS), affected knee circumference (AKC); Lequesne and WOMAC indices; patient global health assessment (PGHA) ac-

ording to VAS; response to therapy, tolerability according to the number of adverse reactions (AR), safety according to blood and urine tests.

Results and discussion. Pain intensity according to VAS by the end of the observation period decreased on average by $65.0 \pm 25.6\%$ in the main group, and by $62.8 \pm 29.1\%$ in the comparison group ($p < 0.0001$ for each group). AKS significantly decreased by visit 3 in both groups. There was an improvement in PGHA by VAS by 69.7 ± 24.3 and $66.6 \pm 26.8\%$ on average, respectively ($p < 0.0001$ for each group). The average decrease in the Lequesne index was 55.0 ± 30.1 and $52.8 \pm 38.3\%$, and in the WOMAC index — 58.9 ± 30.8 and $59.3 \pm 31.8\%$, respectively, in the main group and comparison group ($p < 0.0001$ in each group for both indices), while there were no differences in the dynamics of all indicators between the two groups ($p > 0.05$). During the observation, no negative dynamics in patients' condition in both groups was noted. No serious ARs or deaths were recorded during the study.

Conclusion. The conducted multicenter study demonstrated that MC gel is an effective and safe drug for local use in OA, accompanied by pain.

Keywords: knee osteoarthritis; meloxicam; randomized trial; efficiency.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV, Bagretsova AA, Bursikov AV, Kuzmicheva EV. Local therapy of the knee osteoarthritis: results of a multicenter study of meloxicam. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-45-50

Остеoarthritis (OA) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата с наиболее частым вовлечением коленных и тазобедренных суставов, приводящее к инвалидности. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что в России гонартрозом и коксартрозом страдает 13% населения старше 18 лет [1]. По данным официальной статистики, в Российской Федерации число больных OA составляет более 4 млн, или четверть всех пациентов с ревматическими заболеваниями, при этом наблюдается ежегодный прирост заболеваемости OA [2].

Ведение больных OA остается трудной задачей, что связано с отсутствием как патогенетического лечения, так и единого общепризнанного подхода к терапии этого гетерогенного заболевания. Одним из главных направлений лечения OA является уменьшение болевого синдрома, что в большинстве случаев достигается назначением парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Последние широко используются в клинической практике, но остается открытым вопрос о безопасности их применения, особенно у лиц с коморбидной патологией, имеющих повышенный риск развития нежелательных реакций (НР).

В настоящее время большое внимание уделяется локальной терапии НПВП. Ее системное влияние на организм выражено незначительно, что связано с низкой абсорбцией в системный кровоток (в среднем 5–15%) по сравнению с пероральным приемом [3]. В клинических рекомендациях по гонартрозу, утвержденных Минздравом России, для купирования боли до назначения пероральных НПВП рекомендуются применение их трансдермальных (топических) форм (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1) [4].

Лечебный эффект локальных форм НПВП обусловлен действием их активного компонента, который подавляет местное воспаление и препятствует сенситизации периферических болевых рецепторов [5], при этом концентрация действующего вещества в тканях непосредственно в области нанесения локальных НПВП выше, чем при их приеме внутрь, что было доказано в нескольких исследованиях [6, 7].

Мелоксикам, производное энолиевой кислоты, относится к умеренно селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Длительное время он применялся в инъекционной

и таблетированной формах, а в настоящее время выпускается в виде геля для местного применения.

Цель исследования — оценить эффективность, переносимость и безопасность использования препарата Мелоксикам Канон¹ (МК) в форме 1% геля для наружного применения в качестве симптоматической терапии у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся болевым синдромом.

Материал и методы. В рандомизированное открытое многоцентровое исследование, проведенное в трех центрах (ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», Архангельск; ОБУЗ «1-я городская клиническая больница», Иваново и Центральная городская больница № 7, Екатеринбург) включено 100 пациентов с OA.

Критерии включения: возраст от 50 до 80 лет на момент рандомизации; установленный в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) диагноз первичного тибioфemorального OA, II или III рентгенологическая стадия OA по Kellgren–Lawrence; боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 40 до 90 мм после прохождения 15 м по ровной поверхности.

Критерии не включения: терапия НПВП и препаратами, обладающими хондропротективным эффектом, на протяжении 1 мес перед началом исследования (рандомизацией); наличие в анамнезе указаний на непереносимость НПВП, а также на противопоказания к применению НПВП (гиперчувствительность; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта, в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, пептическая язва, болезнь Крона; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП); нарушение свертывающей системы крови (в том числе гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям, геморрагический диатез); активное желудочно-кишечное кровотечение; хроническая болезнь почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени; состояние после аортокоронарного шунтирования; хроническая сердечная недостаточность (II–IV функционального класса по New York Heart As-

¹ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

sociation, NYHA); подтвержденная гиперкалиемия; нарушение целостности кожных покровов (в том числе инфицированные ссадины и раны) и мокнущие дерматозы в месте нанесения препарата; наличие психического заболевания, алкоголизм и наркомания в анамнезе; активный туберкулез, хронические соматические заболевания в стадии обострения; системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания суставов и микрокристаллические артриты, I и IV рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren—Lawrence; злокачественные новообразования; беременность, грудное вскармливание; участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес.

Исследование было одобрено Советом по этике Минздрава России и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров; все пациенты до включения подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве препарата сравнения был использован Аме-лотекс®² (АМ), гель для наружного применения, который зарегистрирован в установленном порядке в 2014 г. на основе современных требований, предъявляемых к оценке препарата при его экспертизе и государственной регистрации. Он полностью идентичен МК в лекарственной форме геля для наружного применения и содержит аналогичную дозу активного вещества (1%). Согласно данным Росздравнадзора, на АМ не поступало информации об отзыве из обращения серий, а также сообщений, получаемых в рамках мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС). Кроме того, выбор АМ для сравнения обусловлен тем, что в России зарегистрирован только один препарат мелоксикама в лекарственной форме геля для наружного применения.

Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В одной из них использовался МК, в другой — АМ.

Все пациенты наносили по 4 см геля МК или АМ на кожу над областью поражения, втирая его 2–3 мин до полной абсорбции, 2 раза в сутки с интервалом не менее 8 ч. Общая продолжительность лечения составила 4 нед.

При наличии выраженного болевого синдрома в коленном суставе пациентам разрешалось дополнительно принимать нимесулид перорально (максимальная суточная доза — 200 мг) в комбинации с гастропротективными средствами. Во время исследования было запрещено использовать другие препараты, применяемые для лечения ОА.

Первичной конечной точкой была сопоставимая динамика интенсивности боли по ВАШ в целевом суставе после прохождения 15 м по ровной поверхности у пациентов с гонартрозом на фоне 4-недельной терапии МК и АМ.

В качестве дополнительных критериев эффективности регистрировались динамика окружности пораженного коленного сустава (ОПКС); индексов WOMAC и Лекена; общей

оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ; ответ на терапию по критерию OMERACT—OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials — Osteoarthritis Research Society International) и расходу исследуемого препарата на курс лечения по сравнению с препаратом сравнения, а также по суточной потребности в дополнительном приеме нимесулида. О переносимости и безопасности терапии судили по изменениям данных физикального осмотра и лабораторных показателей, зафиксированным в ходе исследования НР, а также по доле пациентов, прервавших лечение из-за НР.

Оценка состояния больных проводилась во время скринингового визита (визит 0), при назначении лечения в 1-й день (визит 1), а также на 7-й (визит 2), 14-й (визит 3) и 28-й (визит 4) дни после начала лечения. Осуществлялись физикальный осмотр, контроль артериального давления (АД), числа сердечных сокращений (ЧСС) и температуры тела. Электрокардиографию (ЭКГ) выполняли в ходе визитов 0 и 4.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

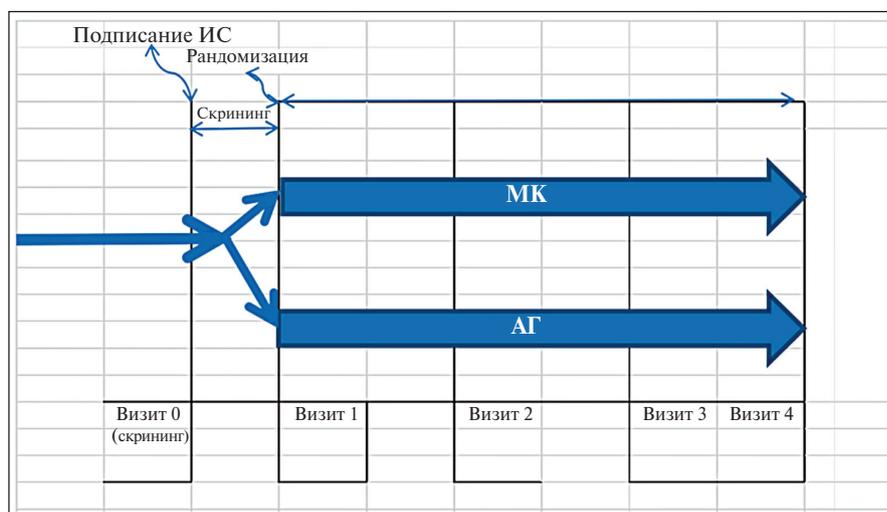


Рис. 1. Дизайн исследования. ИС — информированное согласие
Fig. 1. Study design. ИС — informed consent

Полученные результаты были обработаны с использованием программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США, 2011). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, количественные — в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении или медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерии Манна—Уитни, Уилкоксона, Краскела—Уоллеса) методы сравнения в зависимости от типа распределения переменных. В статистический анализ включены данные всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели хотя бы одну оценку после исходной по параметрам эффективности и безопасности.

Результаты. Пациенты двух групп не различались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), интенсивности болевого синдрома в оцениваемом пораженном суставе, ОПКС, ОСЗП,

²ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients' characteristics

Показатель	Группа МК (n=50)	Группа АМ (n=50)	p
Возраст, годы, M±σ	63,0±7,8	63,4±5,8	>0,05
Пол, n (%): мужчины женщины	6 (12) 44 (88)	12 (24) 38 (76)	>0,05
Масса тела, кг, M±σ	77,6±9,8	80,7±12,0	>0,05
ИМТ, кг/м ² , M±σ	28,9±3,7	29,5±4,4	>0,05
Интенсивность боли по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	62,0 [60,0; 70,0]	62,5 [60,0; 70,0]	>0,05
ОСЗП по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 67,0]	60,0 [50,0; 62,0]	>0,05
ОПКС, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [40,0; 44,0]	41,5 [40,0; 44,0]	>0,05
WOMAC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,0 [27,0; 46,0]	43,0 [32,0; 54,0]	<0,05
Индекс Лекена, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [7,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	>0,05

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики на фоне локальной терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of clinical symptoms during local therapy, Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
	группа МК	группа АМ						
Боль по ВАШ, мм	66,0 [60,0; 70,0]	64,5 [60,0; 70,0]	51,0 [41,0; 60,0]	50,0 [41,0; 60,0]	40,0 [30,0; 50,0]	40,0 [21,0; 50,0]	30,0 [3,0; 40,0]	30,0 [5,0; 40,0]
ОПКС, см	42,0 [40,0; 44,0]	41,5 [40,0; 44,0]	42,0 [40,0; 44,0]	41,5 [40,0; 44,0]	42,0 [40,0; 43,0]	41,3 [40,0; 43,0]	41,3 [39,5; 43,0]	41,0 [39,7; 43,0]
ОСЗП по ВАШ, мм	60,0 [50,0; 60,0]	60,0 [50,0; 63,0]	50,0 [31,0; 50,0]	50,0 [40,0; 50,0]	40,0 [17,0; 40,0]	30,0 [20,0; 40,0]	20,0 [3,0; 30,0]	20,0 [3,0; 30,0]

индексу Лекена. Однако в основной группе индекс WOMAC был значимо ниже, чем в группе сравнения (табл. 1).

Данные о динамике состояния больных за время наблюдения представлены в табл. 2. На фоне лечения как в группе МК, так и в группе сравнения ($p < 0,0001$) уже на 7-й день отмечалось уменьшение болевого синдрома, которое сохранялось вплоть до последнего визита ($p < 0,0001$ для всех сравнений в каждой группе). Различий между группами по выраженности боли в коленном суставе в течение всего периода наблюдения не было ($p > 0,05$). Интенсивность боли по ВАШ в основной группе снизилась в среднем на $65,0 \pm 25,6\%$, а в группе сравнения – на $62,8 \pm 29,1\%$ ($p > 0,05$).

ОПКС стала значимо меньше к визиту 3 и продолжала уменьшаться до визита 4 в обеих группах ($p < 0,001$ по сравнению с визитом включения для обеих групп; см. табл. 2). Кроме того, выявлено улучшение ОСЗП по ВАШ уже на момент визита 2 как в группе МК, так и в группе АМ ($p < 0,0001$). Через 28 дней этот показатель улучшился в среднем на $69,7 \pm 24,3$ и $66,6 \pm 26,8\%$ соответственно ($p < 0,0001$ для каждой группы). Значимых различий между группами по динамике ОПКС и ОСЗП не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка по индексам Лекена и WOMAC осуществлялась во время визита скрининга (визит 0) и после 28 дней лечения (визит 4). На фоне терапии в обеих группах зафиксированы значимое улучшение функционального статуса по индексу WOMAC и улучшение функциональной активности в повседневной жизни по индексу Лекена (рис. 2). В группе МК

среднее снижение индекса Лекена составило $55,0 \pm 30,1\%$, в группе АМ – $52,8 \pm 38,3\%$, а индекса WOMAC – $58,9 \pm 30,8$ и $59,3 \pm 31,8\%$ соответственно, при этом различий в динамике данных показателей между двумя группами не было ($p > 0,05$).

Частота положительного ответа на терапию по критерию OMERACT–OARSI для препаратов, применяемых для лечения ОА, составила 96% в группе МК и 90% в группе АМ; статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

В течение всего исследования 12 (24,0%) пациентов из группы МК и 13 (26,0%) из группы АМ не нуждались в приеме нимесулида. Через 7 дней после начала местного применения мелоксикама в первой группе отказались от приема нимесулида еще 10 пациентов, а во второй – 11. В течение последующих 2 нед наблюдения дополнительно 12 и 8 больных соответственно перестали использовать нимесулид. Таким образом, в группе МК от нимесулида отказались 22 (57,9%), а в группе АМ – 19 (51,4%) пациентов, исходно нуждавшихся в его приеме ($p > 0,05$). Среднее количество принятых таблеток нимесулида в группах МК и АМ составило $11,2 \pm 5,3$ и $11,1 \pm 5,7$ соответственно ($p > 0,05$).

За 28 дней лечения средний расход МК составил 3,90 тубы, а препарата сравнения – 3,94 тубы ($p > 0,05$).

В ходе всех визитов проводились физикальный осмотр, контроль АД, ЧСС и температуры тела. Статистически значимых различий между группами не наблюдалось ни по одному из оцениваемых параметров во время всех визитов. Не от-

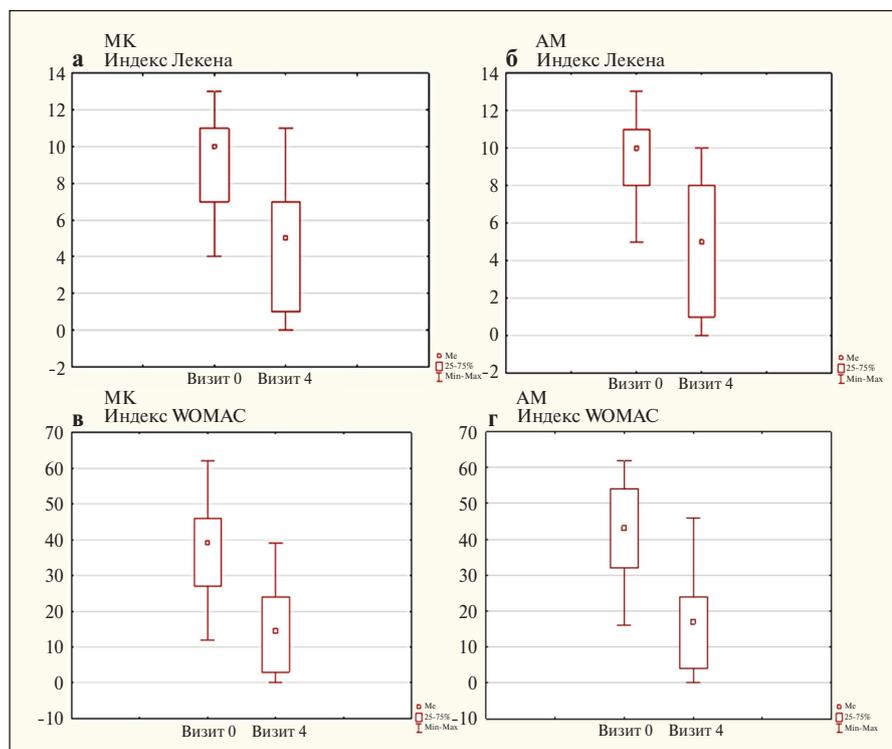


Рис. 2. Динамика индексов Лекена (а, б) и WOMAC (в, г), $p < 0,0001$ внутри каждой группы, $p > 0,05$ между группами

Fig. 2. Dynamics of the Lequesne (a, б) and WOMAC (в, г) indices, $p < 0.0001$ in each group, $p > 0.05$ between groups

мечено отрицательной динамикой состояния больных в ходе наблюдения в обеих группах. Различий между группами по данным ЭКГ при включении и в динамике не было.

Для оценки безопасности в ходе визитов 0 и 4 проводилось лабораторное обследование, включавшее анализы крови (клинический и биохимический) и мочи. Группы не различались по всем показателям клинического и биохимического анализов крови как при включении в исследование, так и после 4 нед наблюдения ($p > 0,05$; табл. 3). Значимых изменений в анализах мочи также не обнаружено. Не отмечалось отрицательной динамики после 28 дней лечения ни по одному из изучаемых показателей в обеих группах.

На протяжении всего периода наблюдения переносимость и МК, и АМ была удовлетворительной. Было зарегистрировано две НР средней степени тяжести у 2 (4%) пациентов в группе МК – жидкий стул и повышение АД. По мнению исследователей, обе НР не были связаны с применением препарата, они разрешились без последствий, больные продолжили участие в исследовании. Серьезных НР не выявлено. Различий по числу пациентов

Таблица 3. Показатели анализов крови на момент визитов 0 и 4 (Me [25-й; 75-й перцентили])
Table 3. Blood parameters at Visits 0 and 4, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Визит 0		Визит 4	
	группа МК	группа АМ	группа МК	группа АМ
Гемоглобин, г/л	136,0 [128,0; 140,0]	139,5 [130,0; 144,0]	137,0 [128,0; 140,0]	139,5 [131,0; 142,0]
Тромбоциты, 10^9 /л	241,5 [210,0; 286,0]	249,5 [204,0; 272,0]	250,0 [213,0; 280,0]	244,0 [210,0; 287,0]
Лейкоциты, 10^9 /л	6,0 [5,5; 7,2]	6,4 [5,4; 7,0]	6,2 [5,9; 6,9]	6,2 [5,5; 7,2]
СОЭ, мм/ч	10,0 [8,0; 14,0]	12,0 [8,0; 15,0]	10,0 [7,0; 15,0]	10,0 [8,0; 13,0]
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,8; 5,8]	5,4 [4,8; 5,8]	5,5 [4,9; 5,9]	5,2 [5,0; 5,7]
АЛТ, Ед/л	18,3 [13,6; 24,0]	20,1 [15,0; 29,0]	18,9 [13,5; 24,0]	19,4 [15,9; 26,9]
АСТ, Ед/л	19,1 [15,3; 24,0]	20,6 [17,0; 25,0]	19,4 [15,3; 23,2]	19,4 [17,0; 24,7]
ЩФ, Ед/л	158,6 [73,0; 195,0]	163,0 [101,0; 198,0]	161,0 [83,0; 188,0]	155,9 [100,0; 190,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	236,0 [190,0; 297,0]	256,6 [180,0; 310,5]	226,0 [195,6; 293,0]	241,0 [191,0; 311,2]
Креатинин, мкмоль/л	87,1 [73,0; 92,8]	85,6 [73,5; 93,0]	90,0 [74,0; 95,0]	87,0 [72,4; 95,2]
Общий билирубин, мкмоль/л	10,8 [8,0; 13,6]	10,8 [8,0; 13,2]	10,3 [7,8; 13,6]	10,6 [8,2; 12,9]
γ -ГТ, Ед/л	27,2 [21,1; 37,5]	28,6 [21,2; 37,4]	28,1 [17,7; 36,2]	29,6 [20,5; 36,1]
Общий белок, г/л	72,0 [67,0; 77,2]	73,7 [70,0; 79,0]	71,5 [67,9; 78,0]	72,5 [69,0; 78,9]
Калий, ммоль/л	4,3 [3,9; 4,6]	4,2 [4,0; 4,7]	4,3 [3,9; 4,5]	4,3 [4,1; 4,7]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза, γ -ГТ – γ -глутамилтранспептидаза.

с НР между группами не было. Случаи выбывания из исследования по причине развития НР не зафиксированы.

Обсуждение. Особенностью современного отечественного фармацевтического рынка является преобладание воспроизведенных ЛС как импортного, так и отечественного производства (78–95% общего объема продаж). Для регистрации каждого из них необходимо доказать, что препарат произведен с соблюдением принципов надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), снабжен адекватной инструкцией по медицинскому применению и терапевтически эквивалентен аналогичным ЛС, уже находящимся в обращении на фармацевтическом рынке.

Настоящее исследование было направлено на изучение сопоставимости результатов лечения у пациентов с гонартрозом, которые оценивались по влиянию на боль в коленном суставе. Боль в суставах – основная причина обращения больных ОА к врачам. Наличие коморбидности часто затрудняет применение НПВП, так как ведет к резкому увеличению частоты НР и усугублению течения сопутствующих заболеваний. Использование локальных форм НПВП в сочетании с нефармакологическим лечением и назначением уже на ранних стадиях заболевания симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) может значительно затормозить патологический процесс в суставах.

Полученные в исследовании данные продемонстрировали, что использование 1% геля для наружного применения МК и АМ дает аналогичные результаты по влиянию как на выраженность боли по ВАШ, так и на ОПКС, который значительно уменьшился уже после 2 нед лечения. Согласно представленным результатам, 95% доверительный интервал для боли на 4-й неделе в группе МК не выходил из диапазона клинически приемлемого различия между препаратами – 10 мм по ВАШ, что подтверждает неменьшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения в отношении снижения интенсивности боли при ходьбе к 4-й неделе.

Кроме того, выявлено однонаправленное действие обоих препаратов на функциональный статус по индексу WOMAC и функциональную активность в повседневной жизни по индексу Лекена, при этом различий в динамике данных показателей между двумя группами не было.

Анализ безопасности показал, что препараты обладают аналогичными характеристиками переносимости и безопасности. Серьезных НР и летальных исходов в ходе исследования не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, проведенное многоцентровое исследование продемонстрировало, что МК является эффективным и безопасным препаратом для местного применения при ОА, сопровождающемся болевым синдромом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to epidemiological research (preliminary results) *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11–7. (In Russ.)].
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
3. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
4. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1?ysclid=lee4vi1phy902870400
5. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S18–21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007. Epub 2015 Dec 2.
6. Miyatake S, Ichiyama H, Kondo E, Yasuda K. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jan;67(1):125–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03333.x.
7. Brunner M, Dehghanyar P, Seigfried B, et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Nov;60(5):573–7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02484.x.ssss

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.03.2023/17.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Канонфарма продакшн». 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 Canonpharma production. 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.

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

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Кашеварова Н.Г.¹, Таскина Е.А.¹, Стребкова Е.А.¹, Шарапова Е.П.¹,
Савушкина Н.М.¹, Короткова Т.А.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) характеризуются высоким профилем безопасности благодаря низкой системной абсорбции. Они не увеличивают риск развития класс-специфических нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, что дает возможность назначать их даже при наличии выраженной коморбидной патологии, которая характерна для пациентов с остеоартритом (ОА).

Цель исследования — в проспективном сравнительном рандомизированном исследовании оценить эффективность и безопасность препарата Артоксан гель (теноксикам) 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадий по Kellgren–Lawrence в возрасте от 41 до 78 лет. Случайным образом пациенты были распределены в две группы: 1-я получала Артоксан гель 1% по 5 см 2 раза в день в течение 14 дней; 2-я — Диклофенак гель 1% по той же схеме. На фоне терапии оценивались боль по визуальной аналоговой шкале, индекс WOMAC, качество жизни по опроснику EQ-5D, удовлетворенность терапией и время наступления эффекта.

Результаты и обсуждение. Было продемонстрировано, что локальные формы НПВП позитивно влияют на все клинические проявления ОА: эффективно уменьшают боль, скованность, улучшают функциональное состояние суставов и качество жизни. Они также обладают хорошим профилем безопасности и быстрым симптоматическим эффектом. Сравнение двух групп показало, что у пациентов, получавших локальную форму теноксикама, наблюдалась тенденция к более быстрому и выраженному развитию обезболивающего эффекта.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают хорошую эффективность и безопасность локальных форм НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит; локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов; теноксикам; Артоксан гель; эффективность; безопасность.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Кашеварова НГ, Таскина ЕА, Стребкова ЕА, Шарапова ЕП, Савушкина НМ, Короткова ТА, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2023;17(3):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-51-59

A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis

*Kashevarova N.G.¹, Taskina E.A.¹, Strebkova E.A.¹, Sharapova E.P.¹, Savushkina N.M.¹,
Korotkova T.A.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}*

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

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

Local forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are characterized by a high safety profile due to low systemic absorption. They do not increase the risk of developing class-specific gastrointestinal, cardiovascular and kidney adverse events (AEs), which makes it possible to prescribe them even in severe comorbid pathology, which is typical for patients with osteoarthritis (OA).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Artoxan gel (tenoxicam) 1% in comparison with Diclofenac gel 1% in patients with knee OA in a prospective comparative randomized trial.

Material and methods. The study included 60 patients with Kellgren—Lawrence stages II—III knee OA, aged 41 to 78 years. The patients were randomly divided into two groups: the 1st group received Artozan gel 1%, 5 cm 2 times a day for 14 days; 2nd — Diclofenac gel 1% according to the same scheme. During therapy, we assessed pain using a visual analog scale, the WOMAC index, quality of life using the EQ-5D questionnaire, satisfaction with therapy, and time to effect.

Results and discussion. It has been demonstrated that local forms of NSAIDs have a positive effect on all clinical manifestations of OA: effectively reduce pain, stiffness, improve the functional state of the joints and quality of life. They also have a good safety profile and a fast symptomatic response. Comparison of the two groups showed that in patients receiving the local form of tenoxicam, there was a tendency to a more rapid and pronounced analgesic effect.

Conclusion. The results of the study confirm the good efficacy and safety of local forms of NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis; local forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs; tenoxicam; Artozan gel; efficiency; safety.

Contact: Elena Alexandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Korotkova TA, Alekseeva LI, Lila AM. A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-51-59

Профилактика и лечение остеоартрита (ОА) — одна из важнейших проблем, стоящих перед системами здравоохранения многих стран мира. По оценкам Глобального исследования бремени болезней, в 2019 г. в мире ОА страдало более 500 млн человек. По прогнозам, распространенность ОА будет расти за счет увеличения продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела [1]. Только за последние 30 лет (с 1990 по 2019 г.) число больных ОА во всех странах увеличилось на 48% [2]. По данным Минздрава России, в 2017 г. численность пациентов с этим заболеванием составляла более 4,3 млн при устойчивой тенденции к ежегодному приросту его новых случаев [3]. Однако клинко-эпидемиологическое исследование, проводившееся в России, показало, что реальная распространенность ОА может превышать зарегистрированную в 3 раза, составляя 14–16 млн взрослого населения [4].

ОА обуславливает существенную финансовую нагрузку на общество в целом за счет как инвалидизации, так и повышенной смертности пациентов [5]. К основным причинам, объясняющим развитие таких исходов, относятся: хроническая боль, гиподинамия, высокая коморбидность, метаболические и психоэмоциональные нарушения, а также персистенция низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе патогенеза ОА [6]. Таким образом, практически перед любой национальной системой здравоохранения в настоящий момент стоит проблема ранней диагностики и адекватного лечения этого заболевания.

Во всех рекомендациях/консенсусах экспертов по ведению и лечению ОА подчеркивается, что одной из основных задач является уменьшение боли, которое может способствовать снижению риска прогрессирования и летальности [7, 8]. В недавно опубликованном метаанализе 6 когортных исследований еще раз было подтверждено, что боль при ОА способствует значимому повышению риска летальности — на 35% (коэффициент риска, КР 1,35; 95% доверительный интервал, ДИ 1,12–1,63) [9].

К сожалению, несмотря на значительный прогресс в изучении боли при ОА, проблема ее лечения далека от окончательного решения. Это связано главным образом с тем, что, во-первых, боль — субъективный признак, а, во-вторых, она может быть обусловлена различными патофизиологическими механизмами, что создает серьезные трудности при терапии.

Важнейшим средством купирования боли при ОА остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые способны блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и

снижать синтез провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂. Эта субстанция участвует в разнообразных патологических процессах: выработке цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления, сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакций и пр. [10]. В недавно опубликованном обзоре было продемонстрировано, что НПВП угнетают выработку многих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ8, фактор некроза опухоли α , а также матриксных металлопротеиназ 3 и 13, С-телопептида коллагена II типа, СРБ и др., тем самым оказывая «патогенетическое» влияние, уменьшая выраженность воспаления и деградацию хрящевой ткани [11].

НПВП показаны для лечения ОА в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России, OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ACR (American College of Rheumatology), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) и других врачебных сообществ [6, 12, 13]. Вместе с тем постоянно обсуждается вопрос о безопасности такой терапии. В последних российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП [14] еще раз подчеркнута, что не существует безопасного препарата данной группы, все они в той или иной степени могут индуцировать широкий спектр нежелательных явлений (НЯ), среди которых наибольшее значение имеет развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек.

В связи с этим все большую популярность завоевывают локальные формы НПВП, которые благодаря низкой системной абсорбции отличаются высоким профилем безопасности. Они не увеличивают риск возникновения класс-специфических НЯ со стороны ЖКТ, СССР и почек, что дает возможность назначать их при наличии выраженной коморбидной патологии, которая так характерна для пациентов с ОА.

Чрезвычайно важно, что локальные формы НПВП обладают хорошим обезболивающим эффектом. В частности, в систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. было показано, что НПВП для местного использования при ОА коленного сустава значимо превосходят плацебо по анальгетическому действию (стандартизированное среднее различие, ССР 0,365; 95% ДИ 0,24–0,49) и улучшают функциональную способность (ССР 0,354; 95% ДИ 0,268–0,493) [15]. При этом авторы отметили, что наибольшая доказательная база имеется у локальных форм диклофенака и кетопрофена. Продолжи-

тельность их применения составляет до 2 нед. В то же время локальная форма теноксикама изучалась в незначительном числе работ.

Цель исследования – в проспективном сравнительном рандомизированном исследовании оценить эффективность и безопасность препарата Артоксан гель (тенноксикам) 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы. *Критерии включения* в исследование: возраст больных от 40 до 80 лет; наличие ОА коленного сустава II или III стадии по Kellgren–Lawrence, соответствующего критериям ACR; боль при ходьбе в анализируемом коленном суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); удовлетворительная комплаентность больных; наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; прием пероральных или парентеральных симптоматических медленно действующих препаратов для лечения ОА (хондроитин сульфат, глюкозамин, диациerein, неомыляемые соединения масла авокадо и соевых бобов и др.) менее чем за 3 мес до начала исследования; применение топических форм НПВП в течение последних 2 нед, системных НПВП за 5 сут до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования; вторичный ОА, связанный с инфекционным артритом, пирофосфатной артропатией, болезнью Педжета, внутрисуставными переломами, хронозом, акромегалией, гемохроматозом, болезнью Вильсона, первичным хондроматозом, воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.); хирургическое лечение указанного сустава в анамнезе; тяжелые декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным участие больного в клиническом исследовании); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; психические болезни, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголем; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр; лечение глюкокортикоидами (ГК) в течение последних 2 мес; беременность, период лактации; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе).

В период проведения исследования не допускалось локальное введение ГК и препаратов гиалуроновой кислоты, выполнение физиотерапевтических процедур.

После подписания информированного согласия пациенты были рандомизированы в две группы методом непрозрачных, запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали Артоксан гель¹ 1% – полоска геля 5 см 2 раза в день в течение 14 дней; пациенты 2-й группы ($n=30$) – Диклофенак гель 1% по той же схеме.

Длительность исследования составила 14 дней, число визитов – 3: визит 0 (В0) – скрининг, визит 1 (В1) – начало терапии (мог совпадать с В0), визит 2 (В2) – через 7 дней после начала терапии, визит 3 (В3) – через 14 дней после начала терапии.

В исследование включено 60 пациентов (91,7% женщин) в возрасте от 41 года до 78 лет (средний возраст – $62,5 \pm 8,04$ года), индекс массы тела (ИМТ) – $24,9 \pm 4,67$ кг/м², медиана длительности ОА – 5,7 [3; 15] года. У 80% обследованных определялась II и у 20% – III рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Kellgren–Lawrence. Среди коморбидных заболеваний чаще всего регистрировались: артериальная гипертензия (66,7%), ожирение (43,3%), атеросклероз (28,3%), сахарный диабет 2-го типа (11,7%) и ишемическая болезнь сердца (11,7%). У 14 пациентов имелось 1 коморбидное заболевание, у 15 – 2, у 12 – 3, у 6 – 4, у 4 – 5, у 3 – 6 и у 6 пациентов коморбидной патологии не выявлено.

До включения в исследование 71,7% пациентов получали различные пероральные НПВП, преимущественно из групп мелоксикама (16,7%) и нимесулида (20,9%).

Эффективность лечения оценивалась по времени наступления эффекта, динамике интенсивности боли в целевом коленном суставе (наиболее болезненном на момент включения в исследование) при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом, а также его составляющих (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН), качества жизни по опроснику EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитывались оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ, общая оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение). В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер НЯ, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для проведения статистической обработки результатов было использовано программное обеспечение – Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике проводился анализ one way ANOVA или дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все больные ($n=60$) успешно завершили двухнедельный курс терапии локальными НПВП, ни один пациент не выбыл из исследования, что позволило провести статистические расчеты на популяции больных, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol, PP-популяция).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, количеству сопутствующих заболеваний, длительности ОА, оценке интенсивности боли при ходьбе по ВАШ, индексам WOMAC, EQ-5D, а также ОСЗП (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали значимое уменьшение боли в коленных суставах по ВАШ под

¹Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш., Турция.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Параметр	1-я группа (Артоксан гель, n=30)	2-я группа (Диклофенак гель, n=30)	p
Возраст, годы, M±SD	63,2±7,6	61,8±8,5	0,50
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [3; 17]	6,5 [3; 10]	0,22
ИМТ, кг/м ² , M±SD	24,8±4,1	25,0±5,2	0,89
Боль по ВАШ, мм, M±SD	60,1±11,7	57,3±11,4	0,35
Суммарный индекс WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	1222 [998; 1469]	1258,5 [928; 1650]	0,74
EQ-5D, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,52; 0,59]	0,52 [0,52; 0,59]	0,53
ОСЗП, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	46,5 [40; 60]	50 [40; 60]	0,62

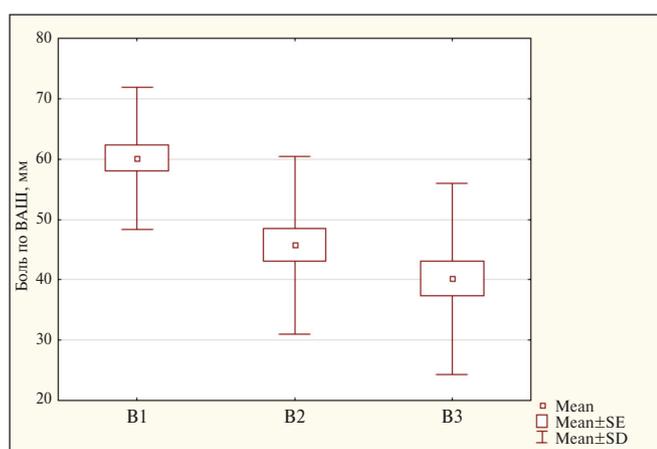


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в коленных суставах при ходьбе по ровной поверхности на фоне лечения гелем Артоксан

Fig. 1. Dynamics of the intensity of knee pain when walking on a flat surface during treatment with Artoxon gel

влиянием обоих препаратов уже через 1 нед терапии (B2), после 2-й недели лечения (B3) отмечалось дальнейшее уменьшение боли в обеих группах. В частности, в 1-й группе (рис. 1) через 1 нед (B2) зафиксировано снижение данного показателя на 23,2% (в среднем до 45,7±14,7 мм; p<0,0001), а через 2 нед (B3) – на 32,5% (до 40,2±15,8 мм;

p<0,0001). Похожие результаты были получены у пациентов, использовавших гель Диклофенак. Так, оценка боли по ВАШ в целевом коленном суставе в начале исследования (B1) составила в среднем 57,3±11,4 мм, на момент B2 – 46,3±17 (p=0,0008), B3 – 41,1±17,1 мм (p<0,0001); выявлено уменьшение боли на 19,2 и 28% соответственно. Межгрупповых различий ни при одном визите не установлено; значимое уменьшение боли (до <40 мм по ВАШ) зарегистрировано у 63,3% лиц в 1-й группе и у 56,7% во 2-й (p>0,05).

При анализе суммарного индекса WOMAC и его составляющих (боль, скованность, ФН по WOMAC) наблюдалась аналогичная закономерность (табл. 2). Значимое снижение анализируемых показателей также произошло к B2 (p<0,05 для всех значений). На момент B2 и B3 изменение медианы боли по WOMAC в группе Артоксан геля составило 49 [19; 83] и 60 [32; 84] мм против 36,5 [20; 76] и 57 [18; 97] мм в группе Диклофенак геля; скованности – 18,5 [8; 31] и 29 [15; 41] мм против 17,5 [5; 34] и 21,5 [4; 41] мм, ФН – 137,5 [59; 209] и 201 [82; 313] мм против 120 [24; 252] и 242 [22; 334] мм. Межгрупповых различий не отмечено, что свидетельствует о хорошем анальгетическом потенциале двух препаратов.

Эффективность препарата Артоксан гель подтверждается также улучшением качества жизни по EQ-5D (рис. 2, a). В начале исследования (B1) медиана данного показателя составляла 0,52 [0,52; 0,59], среднее значение (M) – 0,47 балла, через 1 нед (B2) – 0,52 [0,52; 0,59] и 0,55 балла (p=0,04),

Таблица 2. Динамика основных проявлений ОА по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне лечения, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of the main OA manifestations according to WOMAC in patients of the 1st and 2nd groups during treatment, mm, Me [25th; 75th percentile]

Параметр	В	1-я группа (Артоксан гель, n=30)	2-я группа (Диклофенак гель, n=30)	p
Боль	1	278 [196; 295]	248 [193; 306]	0,89
	2	200 [139; 248]	191,5 [117; 281]	0,91
	3	173,5 [113; 221]	164,5 [77; 260]	0,66
Скованность	1	106 [94; 131]	109 [80; 144]	0,93
	2	85 [63; 118]	82,5 [60; 120]	0,85
	3	73,5 [46; 111]	74,5 [43; 107]	0,77
ФН	1	869 [720; 1061]	905,5 [661; 1188]	0,52
	2	714 [565; 883]	722,5 [433; 1001]	0,94
	3	668 [489; 807]	625 [362; 952]	0,99
Суммарный индекс	1	1222 [998; 1469]	1258,5 [928; 1650]	0,74
	2	1010 [795; 1224]	1001 [601; 1438]	0,98
	3	948,5 [638; 1139]	865,5 [492; 1342]	0,99

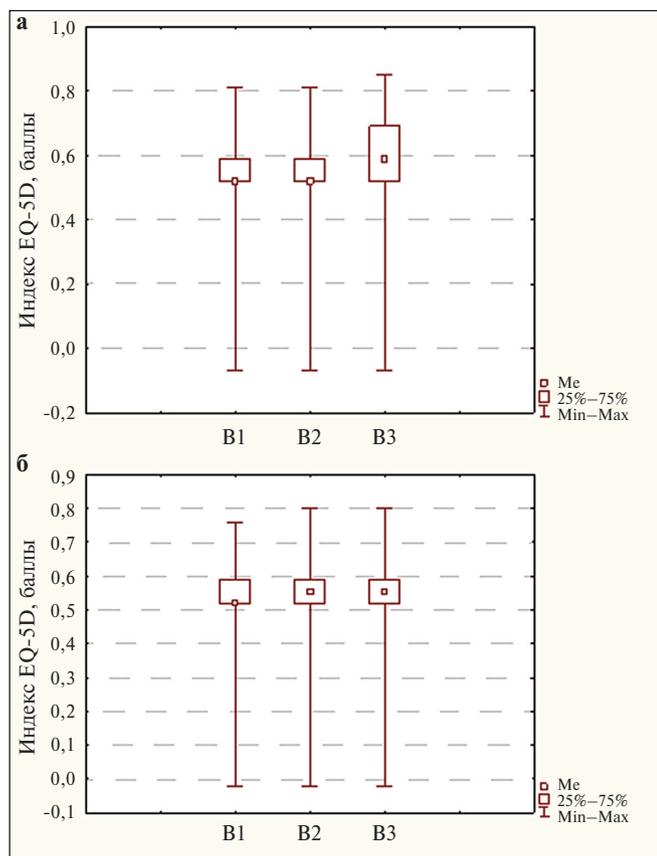


Рис. 2. Динамика индекса EQ-5D на фоне лечения гелем Артоксан (а) и гелем Диклофенак (б)

Fig. 2. Dynamics of the EQ-5D index during treatment with Artoxonan gel (a) and Diclofenac gel (b)

через 2 нед (B3) – 0,59 [0,52; 0,69] и 0,59 балла ($p=0,01$ по сравнению с исходными данными). В группе геля Диклофенак (рис. 2, б) индекс EQ-5D не претерпел значимых изменений за весь период наблюдения ($p>0,05$): 0,52 [0,52; 0,59] и 0,51; 0,56 [0,52; 0,59] и 0,56; 0,56 [0,52; 0,59] и 0,57 соответственно. При этом межгрупповых различий не установлено.

Эффективность терапии подтверждается и динамикой ОСЗП по ВАШ. Так, при использовании геля Артоксан (рис. 3, а) уже к B2 она значимо улучшилась, и ее медиана увеличилась с 46,5 [40; 60] до 51,5 [44; 65] мм ($p=0,002$), а к B3 отмечалось дальнейшее увеличение этого показателя до 56,5 [50; 66] мм ($p=0,0009$ по сравнению с B1 и $p=0,002$ по сравнению с B2). Во 2-й группе (рис. 3, б) также продемонстрировано статистически значимое улучшение ОСЗП к B2 с увеличением медианы данного показателя с 50 [40; 60] до 60 [50; 70] мм ($p=0,0002$), на протяжении последующих 7 дней лечения достигнутый результат сохранялся – 60 [50; 70] мм ($p=0,0005$ по сравнению с B1 и $p=0,07$ по сравнению с B2).

Медиана времени до появления позитивного эффекта терапии при использовании локальных форм НПВП составляла 4 [2,5; 6,5] дня в 1-й группе и 6 [4,0; 7,0] дней во 2-й группе ($p>0,05$). Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие локальных форм НПВП с тенденцией к более быстрому развитию эффекта на фоне лечения теноксикамом. С этим согласуется оценка эффективности лечения по мнению врача и пациента (рис. 4, а, б): значительное

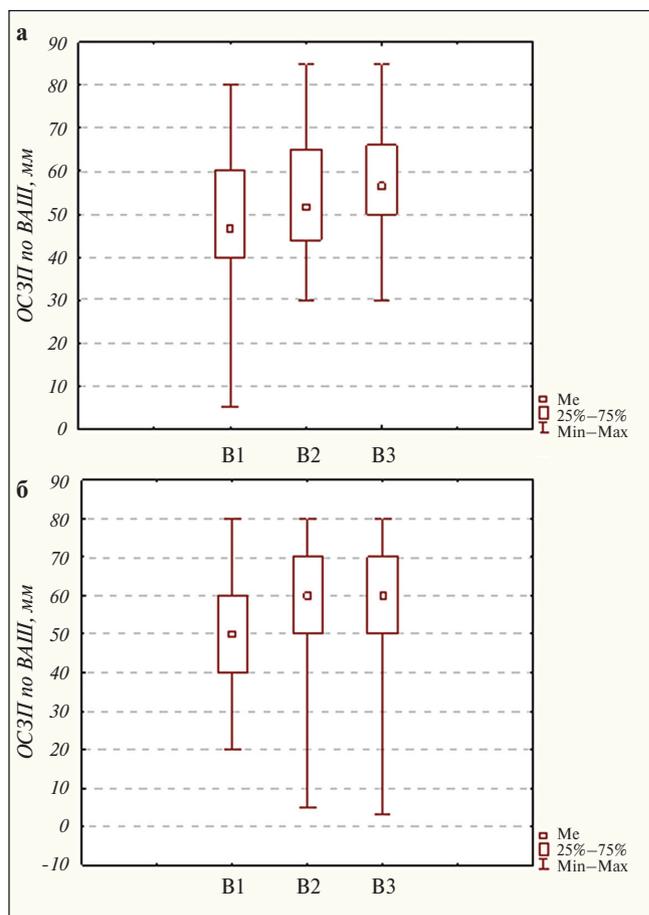


Рис. 3. Динамика ОСЗП на фоне лечения гелем Артоксан (а) и гелем Диклофенак (б)

Fig. 3. Dynamics of general health (assessed by patient) during treatment with Artoxonan gel (a) and Diclofenac gel (b)

улучшение и улучшение после 7 дней терапии отмечено у 85,0% пациентов в 1-й группе и у 75% во 2-й, через 14 дней – у 88,3 и 73,3% соответственно ($p>0,05$). К моменту завершения исследования терапия была неэффективна у 10 и 25% больных соответственно ($p>0,05$), в единичных случаях в обеих группах отмечено ухудшение самочувствия.

НЯ зарегистрированы у 2 пациентов (по 1 из каждой группы): в 1-й группе у пациентки на 3-й день терапии были отмечены нарушение стула (диарея до 10 раз в сутки), боль в эпигастральной области на протяжении суток, которые полностью купированы однократным приемом противодиарейного препарата. Связь с исследуемым локальным средством сомнительная. Во 2-й группе за время наблюдения у пациентки неоднократно возникало повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., в связи с чем она несколько раз дополнительно принимала препарат моксонидин 0,4 мг/сут с положительным эффектом. Связь с исследуемым препаратом определенная.

Таким образом, в двухнедельном рандомизированном сравнительном исследовании было продемонстрировано, что локальные формы НПВП позитивно влияют на все клинические проявления ОА: эффективно уменьшают боль, скованность и улучшают функциональное состояние суставов. Также эти препараты обладают хорошим профилем безопасности и быстрым развитием симптоматического эффекта.

Как показало сравнение двух групп, у пациентов, использовавших Артоксан гель, наблюдались значимое улучшение качества жизни и тенденция к более быстрому развитию обезболивающего эффекта.

Обсуждение. Основная цель консервативного лечения ОА — добиться симптоматического облегчения и замедления прогрессирования, чтобы предотвратить или отсрочить различные хирургические вмешательства на суставах. Разнообразные варианты такого лечения включают физические упражнения, снижение массы тела, ортопедическую коррекцию, физио- и фармакотерапию. НПВП для локального применения широко рекомендуются в национальных и международных руководствах в качестве первого варианта симптоматического лечения ОА [13, 16–19]. Например, ESCEO предлагает назначать НПВП в качестве первого этапа медикаментозной терапии ОА коленного сустава [13]. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) и ACR рекомендуют местные НПВП для лечения ОА любой локализации, кроме тазобедренных суставов [17, 18]. Причем, согласно рекомендациям ACR, у пациентов 75 лет и старше целесообразно использовать именно локальные, а не системные НПВП, так как в старческом возрасте часто имеются сопутствующие заболевания и/или повышенный риск развития различных осложнений на фоне приема этих препаратов [18].

В 2018 г. были представлены результаты систематического метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований, в которых еще раз было доказано преимущество локальных НПВП перед плацебо (размер эффекта, ES 0,3; 95% ДИ 0,19–0,41) [20]. В серии клинических исследований было продемонстрировано, что после местного применения концентрация НПВП в тканях непосредственно в области нанесения (сухожилия, мышцы, подкожная жировая клетчатка и надкостница) в 2,05–6,61 раза выше, чем при приеме их пероральных форм [21–23]. При этом системная биодоступность при локальном нанесении составляет менее 10% концентрации, достигнутой после приема препарата внутрь [24, 25]. Благодаря низкой системной абсорбции по сравнению с пероральными препаратами частота системных НЯ при местном применении НПВП крайне мала и сопоставима с таковой плацебо [26]. Подавляющее большинство НЯ представлено локальными реакциями со стороны кожных покровов: покраснением, высыпаниями и/или зудом [27, 28], которые быстро купируются после отмены препарата.

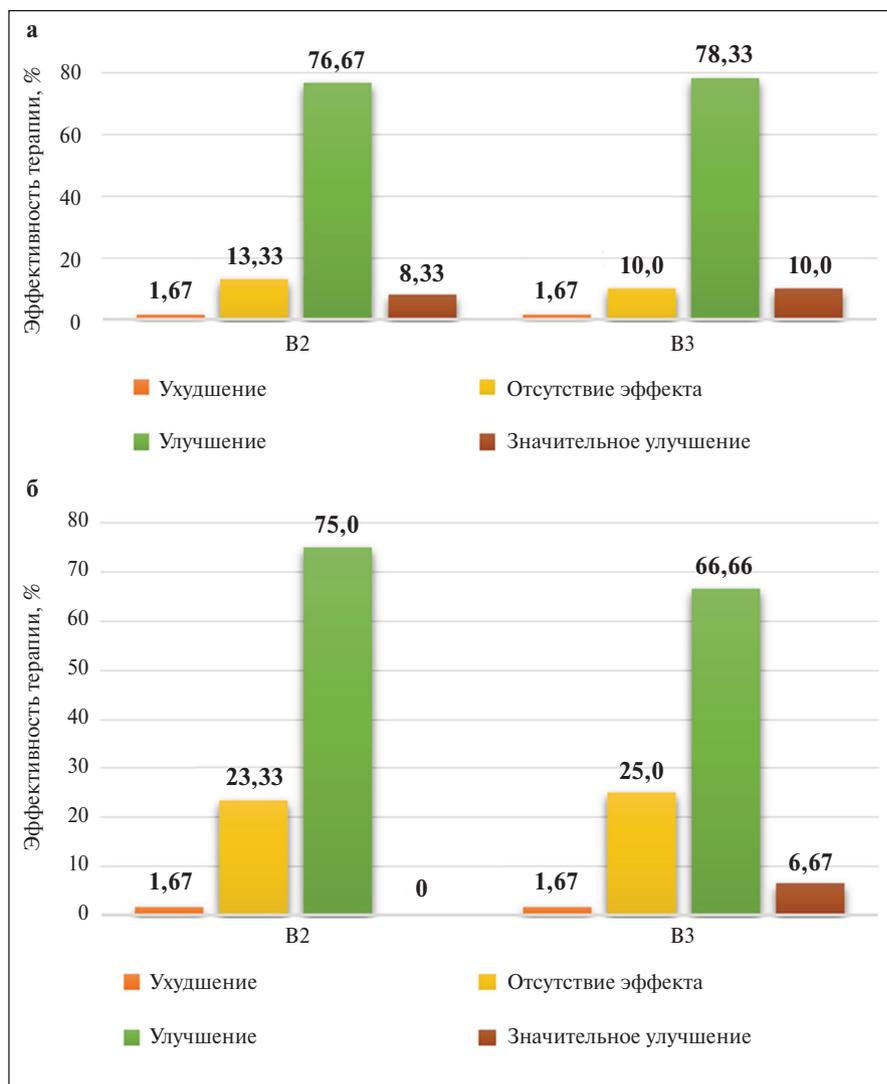


Рис. 4. Оценка эффективности терапии по мнению врача и пациента в группе геля Артоксан (а) и группе геля Диклофенак (б)

Fig. 4. Evaluation of the effectiveness of therapy according to the doctor's and patient's assessment in the Artozan gel group (a) and the Diclofenac gel group (b)

В нашей работе выявлено только 1 НЯ (1,67%), связанное с применением геля Диклофенак 1%, которое проявлялось дестабилизацией АД. Данное НЯ очень редко отмечается при использовании локальных форм НПВП в отличие от пероральных. Действительно, НПВП для местного использования обладают низким риском развития класс-специфических НЯ со стороны ЖКТ, ССС и почек [29–31]. Кроме того, локальная терапия по сравнению с системной имеет еще ряд преимуществ: пациенты реже испытывают эффект ноцебо, отмечается высокая приверженность терапии. В глазах пациента пероральный препарат всегда «страшнее», чем мазь или гель.

Одним из наиболее изученных НПВП, «золотым стандартом» в лечении боли в суставах, является диклофенак. В России он представлен в различных вариантах, в том числе и большой линейкой локальных форм: крем, пена, гель, лосьон, мазь, пластырь и др. По данным литературы, среди всех форм диклофенака для местного применения гель имеет самый высокий показатель успешного лечения

(относительный риск 3,84; 95% ДИ 2,68–5,50; $p < 0,00001$) [32]. В связи с этим для сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата теноксикам (Артоксан гель) в качестве контроля был выбран именно гель Диклофенак. На российском рынке не так давно появилась первая локальная форма теноксикама, ранее практикующие врачи назначали его только в таблетках и инъекциях. Препарат относится к традиционным НПВП – неселективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ), класс оксикамов. Соотношение ингибирующих ЦОГ2/ЦОГ1 концентраций составляет 1,34. При этом оксикамы способны воздействовать не только на ЦОГ2, но и на матриксную ПГЕ₂-синтазу, тем самым дополнительно снижая выработку центрального медиатора болевой и воспалительной реакции – ПГЕ₂ [33]. В экспериментальном исследовании (*in vitro*) теноксикам имел преимущества по сравнению с диклофенаком по влиянию на активность протеогликаназ – белков, разрушающих хрящ. При использовании теноксикама наблюдалось угнетение активности протеогликаназ на 68,3%, коллагеназ – на 36,8% [34].

Теноксикам обладает устойчивой стабильной фармакодинамикой. Он практически полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность – 99%) и обнаруживается в крови уже через 30 мин после перорального приема. Имеется хорошая доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности этого препарата при пероральном применении [33]. Единичные исследования, проведенные с локальной формой теноксикама, подтверждают полученные нами результаты. Так, А.Н. Баринов и соавт. [35] использовали местную форму теноксикама (Артоксан гель) при первичной скелетно-мышечной боли. Для повышения биодоступности препарата авторы применяли физиотерапевтические методы: электрофорез и ударно-волновую терапию (УВТ) с гелем Артоксан. Предварительные результаты продемонстрировали значимое потенцирование обезболивающего действия геля,

а также отсутствие обострений боли в зоне воздействия УВТ (2000 импульсов частотой от 5 до 12 Гц) при ноцицептивной скелетно-мышечной боли по сравнению с группой контроля.

Наши данные также указывают на значительный обезболивающий эффект изученной терапии. Оба препарата обеспечивали значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение суммарного индекса WOMAC и его составляющих, а также ОСЗП. Причем выраженность терапевтического действия нарастала со временем и была максимальной к 14-му дню лечения. Значимый ответ на терапию – снижение боли до уровня слабой/умеренной (<40 мм по ВАШ) – получен у 63,3% больных в 1-й группе и у 56,7% во 2-й ($p > 0,05$). Медиана времени до наступления клинического улучшения составила 4 [2,5; 6,5] дня в основной группе и 6 [4,0; 7,0] дней в группе сравнения. При использовании геля Артоксан, в отличие от геля Диклофенак, отмечено значимое улучшение качества жизни уже через 7 дней терапии, при этом НЯ не зарегистрированы. Эти результаты могут свидетельствовать о несколько более быстром и выраженном анальгетическом эффекте у локальных форм теноксикама. Так, в конце исследования эффект отсутствовал, по мнению врача и пациента, только у 10% лиц в группе геля Артоксан и у 25% в группе геля Диклофенак.

Заключение. Результаты проведенного исследования еще раз демонстрируют, что местная терапия гелями Артоксан и Диклофенак оказывает хорошее анальгетическое действие у пациентов с ОА коленных суставов. Данные локальные НПВП позитивно влияют на все клинические проявления ОА и обладают высоким профилем безопасности. Вместе с тем полученные нами результаты свидетельствуют о более быстром и выраженном развитии клинического эффекта при использовании теноксикама. Эти достоинства геля Артоксан определяют целесообразность более активного его применения в клинической практике для лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results*. 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool>
2. 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.
3. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11-7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11-7. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
4. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11-7. [Galushko EA, Bolshakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;(1):11-7. (In Russ.)].
5. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: An overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 25;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219. eCollection 2020.
6. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;11-2:48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11-2: 48-52. (In Russ.)].
7. Ли́ла АМ, Ткачева ОН, Яхно НН и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция). Современная ревматология. 2021; 15(3):111-6. [Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the

- first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):111-6. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116
8. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022; 8(2):65-76.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;8(2):65-76. (In Russ.)].
9. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to-all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. PCCOA Steering Committee. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-45. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2.
10. Таскина ЕА, Каше́варова НГ, Алексе́ева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. *Современная ревматология*. 2020;14(2):123-30. [Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130.
11. Fayet M, Hagen M. Pain characteristics and biomarkers in treatment approaches for osteoarthritis pain. *Pain Manag*. 2021 Jan; 11(1):59-73. doi: 10.2217/pmt-2020-0055. Epub 2020 Oct 30.
12. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
14. 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. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(1S):1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
15. Wolff DG, Christophersen C, Brown SM, Mulcahey MK. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021 Nov;49(4):381-91. doi: 10.1080/00913847.2021.1886573. Epub 2021 Mar 4.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
17. NICE. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline Published: 19 October 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng226
18. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596.
19. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec; 62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
20. Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, et al. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; Dec;26(12):1575-82. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.008.
21. Kai S, Kondo E, Kawaguchi Y, et al. Flurbiprofen concentration in soft tissues is higher after topical application than after oral administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar; 75(3):799-804. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04394.x.
22. Mazieres B. Topical ketoprofen patch. *Drugs R D*. 2005;6(6):337-44. doi: 10.2165/00126839-200506060-00003.
23. Taburet AM, Singlas E, Glass RC, et al. Pharmacokinetic comparison of oral and local action transcutaneous flurbiprofen in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 1995 Apr; 20(2):101-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00636.x.
24. Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep; 33(9):1623-34. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497. Epub 2017 Jul 18.
25. Kienzler JL, Gold M, Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):50-61. doi: 10.1177/0091270009336234. Epub 2009 Oct 19.
26. Honvo G, Leclercq V, Geerinckx A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
27. Figueras A, Capella D, Castel JM, Laorte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(4):297-303. doi: 10.1007/BF00191158.
28. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.
29. Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ*. 1995 Jul 1;311(6996):22-6. doi: 10.1136/bmj.311.6996.22.
30. Evans JM, McGregor E, McMahon AD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM*. 1995 Aug;88(8):551-7.
31. Honvo G, Leclercq V, Geerinckx A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
32. Shi C, Ye Z, Shao Z. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain. *J Clin Med*. 2023 Feb 15; 12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544.
33. Каратеев АЕ. Теноксикам. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(5):44-50.
[Karateev AE. Tenoxicam. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(5):44-50. (In Russ.)].
34. Vignon E, Mathieu P, Louisot P, Richard M. In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1332-5. doi: 10.1002/art.1780341021.
35. Баринов АН, Леонтьева МС, Телышева ЮБ и др. Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли. *Медицинский алфавит*. 2023;(2):12-8.
[Barinov AN, Leont'eva MS, Telysheva YuB, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of primary musculoskeletal nociceptive pain. *Meditsinskii alfavit*. 2023;(2):12-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.04.2023/21.05.2023/23.05.2023

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 article was prepared within the framework of the government task, topic № 1021051403074-2.

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.

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

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

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

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

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

Клинические маски мраморной болезни

Радайкина О.Г., Усанова А.А., Фазлова И.Х., Гуранова Н.Н., Радайкина Е.В.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

им. Н.П. Огарёва», Саранск

Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68

Мраморная болезнь, или остеопетроз (ОПТ), редко встречается в практике ревматолога, терапевта или педиатра. В основе этой группы наследственных заболеваний лежит дефект образования, развития и функционирования остеокластов (ОКЛ), ведущий к нарушению процессов резорбции и ремоделирования костной ткани. Нарушение резорбции приводит к повышенной плотности и изменению качества костей, в результате чего они становятся более хрупкими. Как правило, заболевание манифестирует патологическими переломами. В последние десятилетия у 70% пациентов с ОПТ по крайней мере в 10 генах выявлены мутации, приводящие к нарушению функционирования ОКЛ. В зависимости от варианта наследования выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и промежуточный типы ОПТ. Аутосомно-доминантный ОПТ имеет доброкачественное течение, которое может быть как бессимптомным, так и характеризоваться множественными переломами костей и другими аномалиями позвоночника. Заболевание, как правило, манифестирует во взрослом или подростковом возрасте. Продолжительность жизни у больных этой группы не отличается от таковой в общей популяции. Злокачественный, или инфантильный, ОПТ связан с аутосомно-рецессивным вариантом наследования. Его клинические проявления наблюдаются с момента рождения, без лечения пациенты погибают в течение первого десятилетия жизни. У таких больных, кроме патологии скелета, отмечаются поражение кроветворной системы, сдавление черепно-мозговых нервов и нарушение их функции.

Представлено клиническое наблюдение аутосомно-доминантного ОПТ, диагностированного во взрослом возрасте (38 лет), когда больной впервые обратился к врачу. Проведена дифференциальная диагностика с анкилозирующим спондилитом и паранеопластическим спондилоартритом.

Ключевые слова: остеопетроз; остеокласты; аутосомно-доминантный остеопетроз; аутосомно-рецессивный остеопетроз; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контакты: Ольга Георгиевна Радайкина; mrsolga5@yandex.ru

Для ссылки: Радайкина ОГ, Усанова АА, Фазлова ИХ, Гуранова НН, Радайкина ЕВ. Клинические маски мраморной болезни. Современная ревматология. 2023;17(3):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-60-65

Clinical masks of marble disease

Radaikina O.G., Usanova A.A., Fazlova I.Kh., Guranova N.N., Radaikina E.V.

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk

68, Bolshevistskaya Street, Saransk 430005, Russia

Marble disease, or osteopetrosis (OPT), is rare in the practice of a rheumatologist, internist or pediatrician. This group of hereditary diseases is based on a defect in the formation, development and functioning of osteoclasts (OCL), which leads to disruption of the processes of resorption and remodeling of bone tissue. Disturbance of resorption leads to increased density and changes in the quality of the bones, as a result of which they become more fragile. As a rule, the disease manifests with pathological fractures. In recent decades, 70% of patients with OPT have been found to have mutations in at least 10 genes that lead to impaired functioning of the OCL. Depending on the variant of inheritance, autosomal dominant, autosomal recessive and intermediate types of OPT are distinguished. Autosomal dominant OPT has a benign course that can be asymptomatic or characterized by multiple bone fractures and other spinal anomalies. The disease usually manifests in adulthood or adolescence. Life expectancy in patients of this group does not differ from that in the general population. Malignant, or infantile, OPT is associated with an autosomal recessive inheritance pattern. Its clinical manifestations are observed from the moment of birth, without treatment, patients die within the first decade of life. In such patients, in addition to the skeletal pathology, there is involvement of the hematopoietic system, compression of the cranial nerves and their function disturbance.

The article presents a clinical case of autosomal dominant OPT diagnosed in adulthood (at the age of 38), when the patient referred to the doctor for the first time. Differential diagnosis with ankylosing spondylitis and paraneoplastic spondyloarthritis was performed.

Keywords: osteopetrosis; osteoclasts; autosomal dominant osteopetrosis; autosomal recessive osteopetrosis; transplantation of hematopoietic stem cells.

Contacts: Olga Georgievna Radaikina; mrsolga5@yandex.ru

For reference: Radaikina OG, Usanova AA, Fazlova IKh, Guranova NN, Radaikina EV. Clinical masks of marble disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-60-65

Мраморная болезнь, или остеопेत्रоз (ОПТ), редко встречается в практике терапевтов и ревматологов, что создает трудности при ее дифференциальной диагностике с болезнями опорно-двигательного аппарата. Распространенность ОПТ в мире колеблется от 1 на 100 тыс. до 1 на 500 тыс. [1]. Эндемические очаги ОПТ обнаружены в Коста-Рике, где ОПТ диагностируется у 3–4 новорожденных на 100 тыс. [2, 3]. Заболеваемость ОПТ в России соответствует общемировой, но в Чувашии выявлен эндемический очаг. В этом регионе распространенность ОПТ составляет 1 на 3879 человек, что почти в 100 раз больше, чем в среднем по стране. Заболевание наследуется детьми чувашской национальности по аутосомно-рецессивному типу [4, 5].

Роль остеокластов в развитии ОПТ

ОПТ (болезнь Альберс–Шенберга, болезнь мраморных костей) – группа необычных наследственных заболеваний, которые возникают вследствие образования дефектных остеокластов (ОКЛ). В результате кости становятся склерозированными, толстыми, но из-за неправильной архитектуры они очень ломкие. Как правило, заболевание манифестирует переломами, часто поперечными, с несколькими участками формирования костной мозоли и нормальным заживлением [6–8].

ОКЛ – многоядерные гигантские клетки, которые резорбируют кость, обеспечивая развитие и постоянное remodelирование скелета, и являются гематопоэтической нишей костного мозга. Дефектная активность ОКЛ приводит к ОПТ и недостаточности костного мозга, тогда как избыточная активность – к потере костной массы и остеопорозу. У некоторых пациентов с ОПТ положительный эффект может оказать трансплантация костного мозга, что согласуется с гемопоэтическим происхождением ОКЛ. Они развиваются путем слияния моноцитарных предшественников, полученных из гемопоэтических стволовых клеток в присутствии CSF1 и RANK-лигандов. Однако происхождение и продолжительность жизни ОКЛ, а также механизмы, обеспечивающие поддержание их функции на протяжении всей жизни, остаются в значительной степени нераскрытыми. ОКЛ, которые колонизируют центры окостенения плода, происходят от эмбриональных эритромиелоидных предшественников. Эти ОКЛ необходимы для нормального развития костей и зубов. В эксперименте показано, что для восстановления развития костей при раннем аутосомно-рецессивном ОПТ достаточно своевременного переливания новорожденным мышам моноцитарных клеток, полученных из гемопоэтических стволовых клеток [7–9]. Также в эксперименте установлено, что постнатальное формирование ОКЛ и костной массы возможно при слиянии моноцитарных клеток циркулирующей крови с долгоживущими синцитиями ОКЛ. При этом переливание моноцитарных клеток приводит к долгосрочному переносу генов в ОКЛ в отсутствие химеризма гемопоэтических стволовых клеток, что может спасти взрослых пациентов с фенотипом ОПТ, обусловленным дефицитом катепсина К. Таким образом, были исследованы происхождение ОКЛ и механизм их сохранения в костях после рождения [7, 9–11]. Эти данные позволяют разрабатывать стратегию восстановления дефицита ОКЛ при ОПТ и регуляции активности ОКЛ *in vivo*.

Типы ОПТ

В большинстве работ выделяют детский аутосомно-рецессивный и доброкачественный аутосомно-доминантный ОПТ у взрослых. Эти типы заболевания различаются в зависимости от механизма наследования [1, 6, 8, 12], что было подтверждено на молекулярно-генетическом уровне. Для аутосомно-рецессивного ОПТ характерна мутация LRP5. Различные типы ОПТ также можно различить по тяжести их проявлений.

Аутосомно-доминантный ОПТ – самый легкий тип заболевания [13, 14]. Он возникает во взрослом возрасте и в основном считается доброкачественным, при этом ожидаемая продолжительность жизни больных остается нормальной [1, 15]. У некоторых пациентов симптомы отсутствуют. В таких случаях необычно плотные кости могут быть случайной находкой при рентгенологическом исследовании. У пациентов с клиническими проявлениями основными признаками заболевания являются множественные переломы костей, сколиоз или другие аномалии позвоночника. Эти изменения обычно появляются в позднем детстве или подростковом возрасте. Наиболее часто поражается бедренная кость, но могут возникать переломы любой длинной кости и дуг позвонков. В зрелом возрасте могут развиваться остеоартрит тазобедренного сустава и поясничный сколиоз. У таких пациентов наблюдается генерализованный склероз, преимущественно в замыкательных пластинах позвонков, крыльях подвздошной кости и основании черепа. В длинных костях определяется пятнистый склероз [16].

Аутосомно-рецессивный ОПТ (инфантильный, или злокачественный, ОПТ) проявляется с момента рождения и, если его не лечить, может привести к смерти уже в первом десятилетии жизни [8, 12]. У больных могут наблюдаться макроцефалия, гидроцефалия, характеризующаяся подавлением нормального тока спинномозговой жидкости и аномальным расширением мозговых желудочков с накоплением спинномозговой жидкости и повышением внутричерепного давления [17]. Выявляются также экзофтальм, косоглазие, нистагм, гипертелоризм, атрофия сетчатки вплоть до развития слепоты.

Другие симптомы включают потерю слуха, аномально маленькую челюсть (микрोगнатия), хроническое воспаление слизистых оболочек носа (ринит), трудности с приемом пищи и/или задержку роста. У некоторых больных отмечается задержка психомоторного развития. Также может наблюдаться задержка развития зубов или тяжелый кариес. Кроме того, встречаются аномальное увеличение печени и селезенки (гепатоспленомегалия), аномальное затвердевание некоторых костей (остеосклероз), переломы, как правило, ребер и длинных костей, воспаление поясничных позвонков (остеомиелит), повышение плотности костей черепа (гиперостоз черепа), приводящее к сдавлению нервов и повышению внутричерепного давления. У пациентов могут возникать судороги из-за низкого уровня кальция в крови. При редких вариантах злокачественного детского ОПТ могут появляться симптомы тяжелой нейродегенерации [5, 6, 18, 19].

У части больные также выявляются последствия сокращения пространства костного мозга: выраженный дефицит всех типов клеток крови (панцитопения), образование и развитие клеток крови вне костного мозга, например в селезенке и печени (экстрамедуллярный гемопоэз), и появление миелоидной ткани в экстрамедуллярных участках

(миелоидная метаплазия). Это способно привести к частым инфекциям (пневмония и инфекции мочевыводящих путей). У больных также может отмечаться анемия из-за уменьшения пространства костного мозга и повышенного разрушения эритроцитов, связанного с увеличением селезенки. Гематологические проявления обычно предшествуют неврологическим [20].

Промежуточный аутосомный ОПТ имеет либо аутосомно-доминантный, либо аутосомно-рецессивный механизм наследования. Его признаки становятся заметными в детстве и включают повышенный риск переломов костей и анемии. При этой форме болезни, как правило, нет опасных для жизни аномалий костного мозга. Однако у некоторых больных наблюдаются отложения кальция (кальцификации) в головном мозге, умственная отсталость и почечный канальцевый ацидоз.

Х-цепленный ОПТ встречается редко. Помимо аномально плотных костей, он характеризуется отеком, вызванным скоплением жидкости (лимфедема), и ангидротической эктодермальной дисплазией, которая поражает кожу, волосы, зубы и потовые железы. У пациентов также развивается иммунодефицит, что приводит к возникновению тяжелых рецидивирующих инфекций. Для обозначения этого состояния часто используют аббревиатуру OL-EDA-ID (osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency) [21–23].

Лечение ОПТ

В настоящее время основным методом лечения аутосомно-рецессивного злокачественного детского ОПТ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [21, 24]. Она позволяет восстановить резорбцию костной ткани ОКЛ донорского происхождения. Для определения целесообразности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток необходимы генетические исследования, поскольку при наличии определенных специфических мутаций, особенно в гене *RANKL*, трансплантация не принесет пользы. Кроме того, у всех пациентов с мутациями в гене *OSTM1* и у некоторых больных с двумя мутациями в гене *CLCN7* развивается прогрессирующая нейродегенерация, при которой трансплантация гемопоэтических стволовых клеток неэффективна [21, 25, 26]. При легких формах ОПТ важно взвесить риск и преимущества такого лечения, поскольку трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может привести к отторжению, тяжелым инфекциям и очень высокому уровню кальция в крови, что сопряжено со значительной смертностью в первый год. Для пациентов, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, можно рассмотреть вопрос о назначении глюкокортикоидов, но доказательства их эффективности недостаточны.

Продолжается изучение использования при ОПТ генно-инженерных биологических препаратов, особенно у пациентов, у которых невозможно трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или нет подходящего донора, но пока это экспериментальные работы [27–30]. Проводятся также эксперименты по использованию для лечения неинфекционного ОПТ интерферона γ -1b. Судя по результатам этих работ, интерферон γ -1b улучшает иммунную функцию и увеличивает резорбцию костей [31, 32].

Приводим клиническое наблюдение аутосомно-доминантного ОПТ, диагностированного во взрослом возрасте.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 38 лет, обратился к ревматологу в городскую поликлинику Саранска 20.10.2020 с жалобами на боль в кистях, коленных суставах и позвоночнике (преимущественно в грудном отделе), скованность в суставах и позвоночнике в первой половине дня.

Из анамнеза: считает себя больным с 2014 г., когда впервые появились указанные жалобы. Никто из близких родственников похожим заболеванием не страдает. Общее состояние удовлетворительное. Перкуторно — ясный легочный звук по всем легочным полям. Аускультативно — дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыханий — 17 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, число сердечных сокращений — 74 в минуту. Артериальное давление — 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. Поза «просителя». Напряжение мышц спины. Проба Томайера — 37 см. Проба Фабера положительная. Сгибательные контрактуры локтевых суставов. Боковое сжатие кистей и стоп болезненное. Сила сжатия кистей снижена.

На рентгенограмме таза от 20.10.2020 выявлены остеолитические метастазы в костях таза и бедренных костях (см. рисунок).



*Рентгенограмма таза пациента В. Остеолитические метастазы в костях таза и бедренных костях
X-ray of the pelvis of patient V. Osteolytic metastases in the pelvic bones and femurs*

Установлен предварительный диагноз: паранеопластический спондилоартрит (остеолитические метастазы в костях таза и бедренных костях). Рекомендована консультация онколога; назначены нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (при боли).

После консультации онколога 29.10.2020 были проведены следующие исследования.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки и шеи (внутривенно введен ультравист 370 мг/100,0 мл): грудная клетка правильной формы, симметричная. Прозрачность паренхимы легких не изменена, очаговых и инфильтративных образований не выявлено. Бронхи I–III порядка проходимы, не деформированы. Корни легких не расширены, структурны. Со-

судистый рисунок легких не изменен. Сердечно-сосудистый пучок не расширен. Аорта, венечные сосуды не изменены. Куполы диафрагмы деформированы спайками. Синусы дифференцируются. Клетчатка средостения не изменена. Лимфатические узлы средостения и периферические лимфатические узлы не увеличены. Во всех костных структурах — выраженный диффузный остеосклероз с нарушением дифференцировки губчатого и компактного вещества кистовидными участками, симптом «кость в кости», сужение костномозгового канала правой плечевой кости. Щитовидная железа не увеличена, гомогенной структуры.

Заключение: КТ-признаки ОПТ (мраморная болезнь).

КТ брюшной полости и малого таза (внутривенно введен ультравист 370 мг/100,0 мл): печень обычно расположена, вертикальный размер правой доли — 137,5 мм, левой доли — 77,1 мм, гомогенной плотности (КТ-плотность паренхимы — 52,0–63,0 ед. Н), контуры ровные, четкие, равномерно накапливает контрастный препарат. Сосудистый рисунок не изменен. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосуды ворот печени отчетливо дифференцируются. Паренхима печени без дополнительных образований. Желчный пузырь — 49,5×21,9 мм, стенка уплотнена, не утолщена. Содержимое однородное. Общий желчный проток не расширен, 6,5 мм. Положение, форма и размеры селезенки не изменены, ее структура гомогенная (КТ-плотность паренхимы — 45,0–55,0 ед. Н). Типично накапливает контрастное вещество. Поджелудочная железа не увеличена, с гомогенными четкими контурами, дольчатость строения выражена, парапанкреатическая клетчатка без инфилтративных изменений. Вирсунгов проток не расширен. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Надпочечники обычно расположены, правильной формы, с ровными четкими контурами, структура однородная. Почки обычно расположены, правая почка — 38,9×34,7×36,9 мм, левая — 44,3×46,1×66,5 мм, контуры волнистые. Синусные кисты обеих почек: справа — до 7,6×6,8 мм, слева — 9,6×6,5 мм. Паранефральная клетчатка не изменена. Мочеточники расширены на всем протяжении: правый — до 27,7×16,7 мм (в нижней трети), левый — до 45,9×20,8 мм. Аорта и нижняя полая вена не расширены. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Предстательная железа — 40,2×34,3×43,0 мм, структура гомогенная. Мочевой пузырь туго наполнен, стенка не утолщена, содержимое гомогенное.

Во всех костных структурах — выраженный диффузный остеосклероз с нарушением дифференцировки губчатого и компактного вещества с кистовидными участками. Симптом «кость в кости», сужение костномозгового канала бедренных костей.

Заключение: КТ-признаки ОПТ (мраморная болезнь), гипоплазии обеих почек, мегауретер с обеих сторон, синусные кисты обеих почек.

КТ головного мозга (внутривенно введен ультравист 370 мг/100,0 мл): на серии томограмм получены изображения суб- и супратенториальных структур. Срединные структуры не смещены. Субарахноидальное пространство не расширено. III желудочек расположен срединно, его ширина — 7,5 мм. Боковые желудочки обычной формы, симметричные (S=D), размеры их на уровне тел — 9,2 мм. IV желудочек, базальные цистерны без особенностей. Дифференцировка серого и белого вещества отчетливая. Участков патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. На постконтрастных сериях участков патологического накопления контрастного

препарата не обнаружено. Отмечается обызвествление сосудистых сплетений задних рогов боковых желудочков, шишковидного тела, серпа. Кортикальные борозды визуализируются отчетливо, расширены, углублены. Миндалины мозжечка находятся на уровне большого затылочного отверстия. Околоносовые пазухи и ячейки сосцевидного отростка развиты нормально, с четкими контурами, пневматизация не изменена. Содержимое глазниц без особенностей. Подчелюстные, шейные лимфатические узлы не увеличены. Костно-деструктивных изменений нет. Определяется выраженный диффузный остеосклероз всех костных структур.

Заключение: данных, указывающих на объемное образование головного мозга, не получено. КТ-признаки ОПТ (мраморная болезнь).

Консультация онколога от 29.10.2020 г.: онкологической патологии не выявлено.

Повторная консультация ревматолога от 7.12.2020: сохраняются прежние жалобы.

Из амбулаторной карты. Общий анализ крови от 08.09.2008: Hb — 131 г/л, эр. — $4,5 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $290 \cdot 10^9/л$, л. — $4,1 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 9 мм/ч. Общий анализ крови от 24.05.2015: Hb — 121 г/л, эр. — $4,4 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $295 \cdot 10^9/л$, л. — $4,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 8 мм/ч. Объективно: Поза «просителя». Напряжение мышц спины. Проба Томайера — 37 см. Проба Фабера положительная. Сгибательные контрактуры локтевых суставов. Боковое сжатие кистей и стоп болезненное. Сила сжатия кистей снижена.

Общий анализ крови от 03.12.2020: Hb — 123 г/л, эр. — $4,3 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $280 \cdot 10^9/л$, л. — $4,6 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 12 мм/ч. Общий анализ мочи от 03.12.2020: удельный вес — 1017, рН — 8,3, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроцитов, белка нет. Биохимический анализ крови от 03.12.2020: билирубин общий — 18,3 мкмоль/л, мочевины — 5,2 ммоль/л, сахар крови — 4,1 ммоль/л, общий белок — 68 г/л, аспаратаминотрансфераза — 22 ЕД, аланинаминотрансфераза — 19 ЕД, щелочная фосфатаза — 131 ЕД/л, кислая фосфатаза — 11,8 МЕ/л, фибриноген — 289 ммоль/л, фосфор — 0,59 ммоль/л, K^+ — 1,6 ммоль/л, Na^+ — 134 ммоль/л, Ca^{++} — 1,22 ммоль/л, Cl^- — 117 ммоль/л, креатинфосфокиназа в пределах нормы, тропониновый тест отрицательный, паратгормон — 43,6 ммоль/л.

Клинический диагноз: ОПТ (мраморная болезнь), доброкачественное течение (аутосомно-доминантный тип).

Рекомендовано лечение: при болях — НПВП; нольпаза 20 мг утром; Кальций-Дз Никомед 1 таблетка 2 раза в день. Показано диспансерное наблюдение у ревматолога и гематолога.

Обсуждение. Клинические симптомы заболевания у нашего пациента появились в возрасте 32 лет в виде болевого синдрома в суставах и позвоночнике, их скованности в первой половине дня. Объективно выявлено только поражение опорно-двигательного аппарата с формированием «позы просителя» и сгибательных контрактур локтевых суставов, болезненностью при сжатии кистей и стоп, напряжением мышц спины и нарушением функции позвоночника. Переломов не было. Проводилась дифференциальная диагностика с анкилозирующим спондилитом и паранеопластическим спондилоартритом. В лабораторных анализах воспалительных изменений не отмечено. Обращало на себя внимание только незначительное снижение уровня гемоглобина. При сравнении общих анализов крови, выполненных в предыдущие годы и при настоящем обращении, отрицательной динамики не прослеживалось. Изменение

плотности костей определялось при рентгенологических исследованиях, которые проводились в связи с подозрением на другое заболевание. Учитывая все проявления заболевания, описанный случай был расценен как аутосомно-доминантный вариант ОПТ.

Заключение. Принимая во внимание редкость ОПТ, в клинической практике необходимо проводить дифферен-

циальную диагностику с широким кругом ревматических заболеваний, включая анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит, а также с онкологической патологией. При этом стандартная рентгенография не всегда позволяет установить диагноз, в таких случаях могут быть использованы методы лучевой диагностики с высокой разрешающей способностью.

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

- Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone*. 1988;9(1):7-13. doi: 10.1016/8756-3282(88)90021-x.
- Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordeiro-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr*. 1977 Jul;91(1):43-7. doi: 10.1016/s0022-3476(77)80441-1.
- Старк З, Саварирайан Р. Остеопетроз. *Нефрология*. 2010;14(2):20-34. [Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Nefrologiya*. 2010;14(2):20-34. (In Russ.)].
- Кириллов АГ. Аутосомно-рецессивный ОПТ Чувашии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2005. [Kirillov AG. Autosomal recessive OPT of Chuvashia. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2005.]
- Кириллов АГ. Аутосомно-рецессивный ОПТ: ранняя диагностика. Российский педиатрический журнал. 2006;(4):47-51. [Kirillov AG. Autosomal recessive OPT: early diagnosis. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2006;(4):47-51. (In Russ.)].
- Калягин АН, Белозерцева ЛВ, Щаднева СИ и др. Остеопетроз («мраморная» болезнь). Современная ревматология. 2014; 8(1):23-6. [Kalyagin AN, Belozertseva LV, Shhadneva SI, et al. Osteopetrosis (marble bone disease). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):23-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-23-26
- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Feb 20;4:5. doi: 10.1186/1750-1172-4-5.
- Penna S, Villa A, Capo V. Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis Model Mech*. 2021 May 1;14(5):dmm048940. doi: 10.1242/dmm.048940. Epub 2021 May 10.
- Penna S, Capo V, Palagano E, et al. One disease, many genes: implications for the treatment of osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 19;10:85. doi: 10.3389/fendo.2019.00085. eCollection 2019.
- Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature*. 2019 Apr;568(7753):541-5. doi: 10.1038/s41586-019-1105-7. Epub 2019 Apr 10.
- Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Sep;9(9):522-36. doi: 10.1038/nrendo.2013.137. Epub 2013 Jul 23.
- Palagano E, Menale C, Sobacchi C, et al. Genetics of osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Feb;16(1):13-25. doi: 10.1007/s11914-018-0415-2.
- Howaldt A, Nampoothiri S, Quell LM, et al. Sclerosing bone dysplasias with hallmarks of dysosteosclerosis in four patients carrying mutations in SLC29A3 and TCIRG1. *Bone*. 2019 Mar;120:495-503. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.002. Epub 2018 Dec 8.
- Howaldt A, Hennig AF, Rolvien T, et al. Adult osteosclerotic metaphyseal dysplasia with progressive osteonecrosis of the jaws and abnormal bone resorption pattern due to a LRRK1 splice site mutation. *J Bone Miner Res*. 2020 Jul;35(7):1322-32. doi: 10.1002/jbmr.3995. Epub 2020 Mar 19.
- Kelly A, Younus A, Legkwar P. Neurosurgical considerations in osteopetrosis. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;20. doi: 10.1016/j.inat.2020.100679.
- Arruda M, Coelho MCA, Moraes AB, et al. Bone mineral density and microarchitecture in patients with autosomal dominant osteopetrosis: A report of two cases. *J Bone Miner Res*. 2016 Mar;31(3):657-62. doi: 10.1002/jbmr.2715. Epub 2015 Oct 20.
- Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3111-23. doi: 10.1210/jc.2017-01127.
- Di Zanni E, Palagano E, Lagostena E, et al. Pathobiologic mechanisms of neurodegeneration in osteopetrosis derived from structural and functional analysis of 14 CIC-7 mutants. *J Bone Miner Res*. 2021 Mar;36(3):531-45. doi: 10.1002/jbmr.4200. Epub 2020 Nov 29.
- Loke JY, Haslina MA, Kamalden TA. Osteopetrosis cranioopathy: a rare cause of bilateral compressive optic neuropathy and facial nerve palsy. *Postgrad Med J*. 2019 Sep; 95(1127):513. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136527. Epub 2019 Jul 10.
- Capo V, Penna S, Merelli I, et al. Expanded circulating hematopoietic stem/progenitor cells as novel cell source for the treatment of TCIRG1 osteopetrosis. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):74-86. doi: 10.3324/haematol.2019.238261.
- Schulz AS, Moshous D, Steward CG, et al. Osteopetrosis. Consensus Guidelines for Diagnosis, Therapy and Follow-Up. 2015. <https://Esid.Org/>.2015.654.
- Coudert AE, De Vernejoul MC, Muraca M, et al. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:372156. doi: 10.1155/2015/372156. Epub 2015 Mar 19.
- Devi R, Siddaiahgari S, Lingappa L, et al. Case Report – Autosomal Recessive Infantile Malignant Osteopetrosis in India with novel mutation in TCIRG1 gene. *European journal of human genetics*. 2010;18:92.
- Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher JL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood*. 2015 Jul 9; 126(2):270-6. doi: 10.1182/blood-2015-01-625541. Epub 2015 May 26.
- Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Rev Genet*. 2021 Apr;22(4):216-34. doi: 10.1038/s41576-020-00298-5. Epub 2020 Dec 10.
- Zhilyaev VM, Arapova SD, Mamedova EO, et al. Osteopetrosis: the follow-up of the disease in a patient who underwent hematopoietic stem cell transplantation at the age of 27 years. *Osteoporosis and bone diseases*. 2020; 23(1):14-9. doi: 10.14341/osteo12434
- Thrasher AJ, Williams DA. Evolving gene therapy in primary immunodeficiency. *Mol Ther*. 2017 May 3;25(5):1132-41. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.018. Epub 2017 Mar 31.
- Löfval H, Rothe M, Schambach A, et al. Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy with a clinically applicable lentiviral vector corrects osteopetrosis in oc/oc mice. *Hum Gene Ther*. 2019 Nov;30(11):1395-404. doi: 10.1089/hum.2019.047. Epub 2019 Jul 3.
- Even-Or E, Stepensky P. How we approach malignant infantile osteopetrosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Mar;68(3):e28841. doi: 10.1002/pbc.28841. Epub 2020 Dec 12.
- Stepensky P, Grisariu S, Avni B, et al. Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years. *Blood Adv*. 2019 Mar 26;3(6):862-8. doi: 10.1182/

bloodadvances.2018025890.

31. Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med.* 1995 Jun 15;332(24):1594-9.

ssdoi: 10.1056/NEJM199506153322402.

32. Николаев НС, Борисова ЛВ, Дидиченко СН и др. ОПТ и эндопротезирование – клиническое наблюдение. Наука и инновации в медицине. 2017;2(4):65-72.

[Nikolaev NS, Borisova LV, Didichenko SN, et al. OPT and endoprosthesis – clinical observation. *Nauka i innovatsii v meditsine.* 2017;2(4):65-72. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.12.2022/08.03.2023/11.03.2023

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.

Радайкина О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3074-6156>

Усанова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2948-4865>

Фазлова И.Х. <https://orcid.org/0000-0001-7082-6818>

Гуранова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9418-4538>

Радайкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9645-8870>

Роль триггерных факторов в развитии системной склеродермии (клиническое наблюдение)

Меньшикова И.В., Пак Ю.В., Петрухнова М.Ф., Мочалова О.И.

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

Описан клинический случай развития быстро прогрессирующей системной склеродермии после повторной коронавирусной инфекции. Обсуждается вклад профессиональных вредностей, онкологического процесса и лучевой терапии в патогенез данного заболевания. Особенностью клинической картины является наличие гидроперикарда, а также редких иммунологических маркеров позднего дебюта системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия; постлучевой фиброз; COVID-19; электромагнитное излучение; гидроперикард.

Контакты: Ирина Вадимовна Меньшикова; ivmenshikova@mail.ru

Для ссылки: Меньшикова ИВ, Пак ЮВ, Петрухнова МФ, Мочалова ОИ. Роль триггерных факторов в развитии системной склеродермии (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2023;17(3):66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-66-70

The role of trigger factors in the development of systemic sclerosis (clinical case)

Menshikova I.V., Pak Y.V., Petrukhnova M.F., Mochalova O.I.

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

A clinical case of the development of rapidly progressive systemic sclerosis after repeated coronavirus infection is described. The contribution of occupational hazards, the oncological process and radiation therapy to the pathogenesis of this disease is discussed. Hydropericardium was a feature of the clinical picture, as well as rare immunological markers of the late onset of systemic sclerosis.

Keywords: systemic sclerosis; post radiation fibrosis; COVID-19; electromagnetic radiation; hydropericardium.

Contact: Irina Vadimovna Menshikova; ivmenshikova@mail.ru

For reference: Menshikova IV, Pak YV, Petrukhnova MF, Mochalova OI. The role of trigger factors in the development of systemic sclerosis (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-66-70

Системная склеродермия (ССД) – относительно редкое заболевание с неустановленной этиологией. Неуклонное прогрессирование приводит к ухудшению качества жизни пациента, инвалидизации и ранней смерти.

Хотя четкое представление об этиологии ССД отсутствует, патогенез данного заболевания изучен более подробно. В основе клинических проявлений лежит фиброз кожи и/или внутренних органов. Образование специфических аутоантител запускает патологический процесс, при котором активность фибробластов значительно повышается, что сопровождается увеличением синтеза внеклеточного матрикса. Такие изменения приводят к развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции, что вызывает прогрессирующее нарушение микроциркуляции, гипоксию тканей и ускоряет процесс фиброза. Точные причины возникновения этих нарушений не выяснены, однако известен ряд факторов, воздействие которых значительно повышает риск развития ССД. К ним относятся вирусы, некоторые факторы внешней среды, в том числе химические реагенты и лекарства [1]. У людей, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19), наблюдаются образование различных аутоантител и развитие мощнейшей эндотелиальной дисфункции, что способствует возникновению иммуновоспалительных заболеваний. На

сегодняшний день опубликовано два случая развития ССД вскоре после перенесенного COVID-19. Примечательно, что тяжесть течения COVID-19 у описанных пациентов была различной. Так, у женщины 48 лет, наблюдавшейся индийскими коллегами, зафиксирован эпизод острой дыхательной недостаточности, возникшей как осложнение коронавирусной инфекции [2], а мужчина 47 лет перенес COVID-19 амбулаторно, показаний для госпитализации у него не выявлено [3].

Представляем собственное клиническое наблюдение быстро прогрессирующего течения диффузной формы ССД, дебют которой связан с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 70 лет, поступила в отделение ревматологии с жалобами на выраженный плотный отек кистей, предплечий, стоп и голеней, передней брюшной стенки, зябкость пальцев рук, ограничение движений в суставах кистей и стоп, снижение массы тела на 22 кг за последние 7 мес, зуд, шелушение кожи верхних и нижних конечностей, лица, общую слабость, одышку при физической нагрузке (ходьба на расстояние до 500 м). В анамнезе имелось указание на профессиональные вредности –



Рис. 1. Плотный отек кистей, гиперпигментация кожи у пациентки А.

Fig. 1. Puffy hands, hyperpigmentation of the skin in patient A.

Данные иммунологического исследования, IgG-блот
Immunological data, IgG-blot

Показатель	Результат	Референсное значение
CENP-A	–	–
CENP-B	–	–
RP-11	+++	–
RP-155	+++	–
Fibrillarlin	–	–
NOR-90	–	–
Scl-70	–	–
Th/To	–	–
PM-Sc-100	–	–
PM-Scl-75	–	–
Ku	–	–
PDGFR	–	–
Ro-52	–	–

Примечание. (–) – отрицательный, (+) – положительный результат.

длительный контакт с электромагнитным излучением. Больная в течение 34 лет работала с установками связи, рабочая смена длилась 12 ч, в течение которых пациентка подвергалась электромагнитному воздействию.

Осенью 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию легкого течения, лечилась амбулаторно. После этого впервые отметила возникновение артрита проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов, I плюснефалангового сустава правой стопы, онемение, покалывание в пальцах стоп. В анализе крови выявлено повышение острофазовых показателей: СОЭ – до 30 мм/ч, уровня СРБ – до 7 мг/дл, увеличение содержания мочевой кислоты до 469,9 мкмоль/л, при

рентгенографии обнаружены признаки остеоартрита мелких суставов кистей. В феврале 2022 г. госпитализирована в ревматологическое отделение. Состояние расценено как подагрический артрит на фоне хронической болезни почек 3б стадии, скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) – 42,2 мл/мин (пациентка длительно страдает неконтролируемой артериальной гипертензией). Проведено лечение дексаметазоном, назначен фебуксостат, скорректирована антигипертензивная терапия. Состояние улучшилось, артрит купирован.

В апреле 2022 г. повторно перенесла коронавирусную инфекцию легкого течения, после чего впервые отметила отеки стоп и нижней трети голени, позднее появился плотный отек кистей, стоп, голени и предплечий. При обследовании по месту жительства с целью исключения онкологической патологии органов малого таза как возможной причины отечного синдрома нижних конечностей по данным лабораторных и инструментальных методов исследования диагностирован рак шейки матки T1b1N0M0. В сентябре 2022 г. – экстирпация матки с придатками. Химиотерапия не проводилась. До декабря 2022 г. пациентка получила 28 курсов лучевой терапии – ЛТ (дистанционная ЛТ и брахитерапия). Отмечено нарастание плотного отека и ограничение движений в суставах кистей и стоп. С мая 2022 г. появились также жалобы на затруднение глотания, отсутствие аппетита. За 7 мес потеряла 22 кг. В декабре 2022 г. консультирована ревматологом, состояние расценено как дебют ССД и назначен метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут.

В январе 2023 г. пациентка была в плановом порядке госпитализирована в ревматологическое отделение для обследования, верификации диагноза и лечения. При физикальном обследовании определялись плотные отеки верхних конечностей, максимально выраженные в области кистей и достигавшие уровня нижней трети плеча; отеки нижних конечностей, наиболее выраженные в области стоп и постепенно уменьшавшиеся в области бедер. Обращали на себя внимание гиперпигментация кистей, единичные рубчики на кончиках пальцев рук (рис. 1), Передняя брюшная стенка также была плотной, отеочной и гиперпигментированной.

Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений – 89 в минуту, артериальное давление – 135/80 мм рт. ст. В легких при аускультации – везикулярное дыхание, в нижних отделах с обеих сторон выслушивалась жесткая крепитация.

При лабораторном исследовании у пациентки выявлены признаки анемии смешанного генеза: уровень Hb снижен до 88 г/л, уровень железа сыворотки – 7,6 мкмоль/л. Данные изменения позволяли предположить железодефицитную анемию, вероятно, в сочетании с анемией хронических заболеваний. СОЭ оставалась в пределах референсных значений – 18 мм/ч; однако отмечалось повышение концентрации СРБ до 8,2 мг/л. Также сохранялась гиперурикемия – уровень мочевой кислоты составлял 413,4 мкмоль/л (по сравнению с предыдущими данными наблюдалась тенденция к его снижению). При иммунологическом исследовании выявлен антинуклеарный фактор в титре 1:1280 гранулярного типа свечения; обнаружены также антитела к экстрагируемым ядерным антигенам RP-11 и RP-155 (см. таблицу). Эти иммунологические маркеры были ассоциированы с поздним дебютом ССД, распространенным поражением внутренних органов (сердца, почек, интерстициальным поражением легких).

Для оценки состояния микроциркуляторного русла пациентке выполнена капилляроскопия: плотность капиллярной сети –

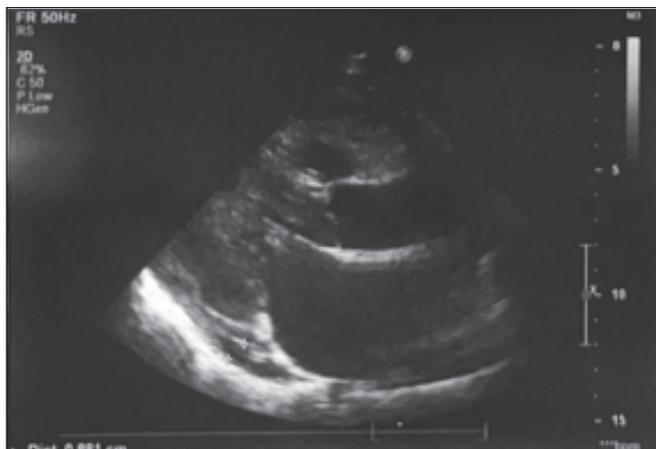


Рис. 2. Фрагмент ЭхоКГ пациентки А. Свободная жидкость в полости перикарда (обозначена метками)

Fig. 2. Fragment of echocardiography in patient A. Free fluid in the pericardial cavity (indicated by labels)

4–5 капилляров в поле зрения, выявлены множественные кустообразно измененные капилляры, расширение капиллярной петли до 30%, единичные мегакапилляры, наличие аваскулярных полей, геморрагии отсутствовали. Изменения соответствовали активному склеродермическому паттерну.

На электрокардиограмме определялись нарушения проводимости: блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса. При эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружен выпот в полости перикарда (отсутствовавший по данным предоперационного обследования в сентябре 2022 г.): эхосвободное пространство по задней стенке – 0,8–0,9 см, по боковой стенке – 0,6 см, по передней стенке – 0,5 см (рис. 2); признаков легочной гипертензии не наблюдалось (систолическое давление в легочной артерии – 31 мм рт. ст.).

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлено поражение интерстициальной ткани: в базальных отделах легких, субплеврально определялось уплотнение интерстиция с исходом в пневмофиброз с формированием участков «сотого легкого» (рис. 3), максимальная толщина слоя жидкости в полости перикарда – 18 мм. Уплотнения листков перикарда не установлено.

Учитывая выраженность патологических изменений легочной ткани, проведены функциональные диагностические исследования – бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких (DLCO). По данным бодиплетизмографии статические легочные объемы в пределах нормальных значений: общая емкость легких – 88%, жизненная емкость легких – 85%, остаточный объем легких – 94%, функциональная остаточная емкость – 82%. Однако DLCO была снижена до 57%, отношение DLCO к альвеолярному объему – 70% (Hb – 9,8 г/дл), что соответствует нарушениям средней степени тяжести.

При эзофагогастродуоденоскопии наблюдались эндоскопическая картина недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагит с минимальными проявлениями (без эрозий), гипертрофическая гастропатия антрального отдела желудка (произведена его биопсия). Заключение гистологического исследования: изменения соответствуют активному гастриту с очаговой фовеолярной гиперплазией, имеются участки с дисрегенераторными изменениями эпителия. При рентгенологическом исследовании пи-

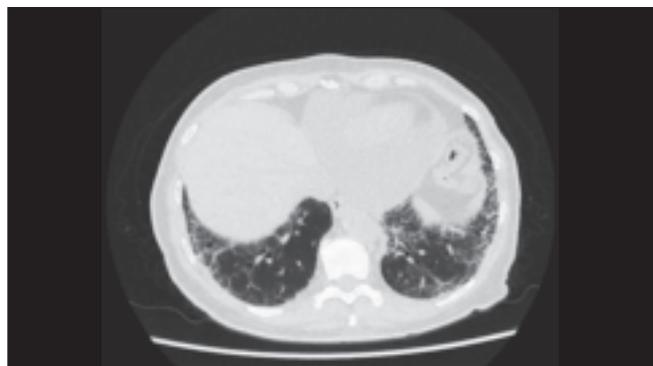


Рис. 3. КТ органов грудной клетки пациентки А. Интерстициальное поражение базальных отделов легких: преимущественно субплевральное утолщение интерстиция, пневмофиброз с участками «сотого легкого»

Fig. 3. Chest CT of patient A. Interstitial lung disease with the involvement of basal segments: predominantly subpleural interstitial thickening, pneumofibrosis with honeycomb areas

щевода, желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены расширение пищевода до 4 см, замедление пассажа бария вследствие гипотонии пищевода, признаки рефлюкс-эзофагита.

В соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. проведена оценка имеющихся параметров: проксимальная склеродерма (плотный отек и утолщение кожи проксимальнее пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов) оценена в 9 баллов; цифровая ишемия (цифральные рубчики) – в 3 балла; капилляроскопические изменения – в 2 балла; интерстициальное поражение легочной ткани – в 2 балла; наличие специфических «склеродермических» антител – в 3 балла [4]. Сумма баллов составила 19, что позволило установить определенный диагноз диффузной формы ССД.

Принимая во внимание высокую активность заболевания, наличие клинически выраженных функциональных изменений, пациентке было рекомендовано продолжение терапии метилпреднизолоном в прежней дозе с медленным постепенным ее снижением (учитывая возраст, наличие в анамнезе неконтролируемой гипертензии, высокий риск развития остеопороза и патологических переломов). В качестве базисной терапии назначен микофенолата мофетил в начальной дозе 500 мг/сут (с последующим увеличением дозы до 2 г/сут). Согласно действующим клиническим рекомендациям, у пациентов с интерстициальным поражением легких рекомендуется использовать в качестве индукционной терапии именно этот препарат [5].

На фоне лечения внутривенными препаратами железа отмечалась положительная динамика в виде повышения уровня Hb до 98 г/л, что свидетельствует о вкладе дефицита железа в анемический синдром. На фоне терапии метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом выраженность плотных отеков голеней и стоп уменьшилась, повысилась толерантность к физическим нагрузкам и улучшился аппетит.

Обсуждение. Описанный нами случай представляет большой интерес в связи с многофакторной этиологией ССД: перенесенная повторная коронавирусная инфекция, курс ЛТ по поводу рака шейки матки, профессиональные вредности (работа с электромагнитным излучением).

В последнее время в литературе появилось множество сообщений о возникновении аутоиммунных заболеваний после перенесенной инфекции COVID-19 [6]. По данным мировой статистики, увеличилось число впервые выявленных аутоиммунных заболеваний, в том числе ССД. Точный патогенез происходящих изменений еще только предстоит изучить, однако уже имеются предположения, что коронавирусы, как и другие вирусы, имеет сходные с собственными тканями организма антигены, что вызывает синтез аутоантител и повреждение тканей. Это предположение основано на том, что триггером, приводящим к клинической манифестации ССД, могут выступать также и другие вирусы. Описан ряд аутоантител, выявленных при инфицировании SARS-CoV и SARS-CoV-2: антиядерные, антифосфолипидные антитела и др. [7]. Кроме того, в клинических проявлениях коронавирусной инфекции и ССД есть некоторое сходство – при обоих заболеваниях имеет место интерстициальное поражение легких, в ряде случаев со сходной рентгенологической картиной. В основе этих заболеваний лежат генерализованное нарушение микроциркуляции и массивная эндотелиальная дисфункция. В соответствии с этим после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 вероятность дебюта ССД возрастает, так как у пациентов наблюдаются исходный дисбаланс цитокинов (что приводит к снижению толерантности к собственным тканям и синтезу аутоантител) и повреждение сосудистой стенки (что вызывает гипоксию тканей и фиброз).

Наша пациентка длительно подвергалась воздействию электромагнитного излучения. Его влияние на живые организмы изучено недостаточно. Однако, по данным литературы [8], подобное воздействие может обусловить значительные негативные последствия. В основе этих явлений лежит его способность повреждать мембраны клеток и стимулировать образование активных форм кислорода. Это приводит к увеличению количества соматических мутаций с образованием аномального клона клеток, атакующих собственные ткани организма.

ЛТ после перенесенной радикальной операции могла способствовать развитию склероза кожи и подкожной жировой клетчатки. Доказано, что в формировании постлучевого фиброза значительную роль играют провоспалительные цитокины,

включая фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, которые вызывают повышение концентрации тканевого фактора роста (ТФР) β [9]. Хотя воздействие ЛТ было местным (дистанционная ЛТ на область регионарного метастазирования, брахитерапия), во время проведения процедур клетки здоровых тканей подвергались интенсивному излучению с мембранным повреждением, развитием гипоксии тканей и повышением активности фибробластов, что впоследствии привело к развитию фиброза в области облучения. В настоящее время ведутся разработки таргетных препаратов, проявляющих антифиброгенные свойства, в частности ингибитора ТФР β , что позволит значительно улучшить качество жизни пациентов [10].

Дифференциальная диагностика выпота в полость перикарда представляет определенные трудности, поскольку перикардит нередко является осложнением ЛТ; кроме того, в рамках ССД в редких случаях возможно возникновение полисерозита. Однако, учитывая отсутствие утолщения листков перикарда по данным КТ органов грудной клетки, неоднократную коронавирусную инфекцию в анамнезе, вероятнее всего, гидроперикард имел постинфекционную природу, что подчеркивает роль вирусной инфекции в индукции аутоиммунных процессов в целом и в генезе ССД в частности.

Заключение. Коронавирусная инфекция, электромагнитное излучение, лучевое воздействие – эти разнообразные факторы внешней среды совместно могли способствовать развитию ССД в представленном клиническом наблюдении. Несмотря на неопределенность этиологии ССД, на сегодняшний день доминирует предположение о генетической предрасположенности к данному заболеванию (что характерно и для других аутоиммунных болезней). Описанный клинический случай демонстрирует значительный вклад экзогенных факторов в развитие ССД. Однако, по нашему мнению, ведущую роль в индукции болезни у данной пациентки сыграла повторная коронавирусная инфекция.

Представляется перспективным продолжение исследований в этом направлении для выявления других потенциальных этиологических факторов и минимизации их влияния, определения групп риска в отношении возникновения ССД, а также разработки таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-media; 2020. 448 p.]
2. Chandra A, Kahaleh B. Systemic Sclerosis (SSc) After COVID-19: A Case Report. *Cureus*. 2022 Mar 15;14(3):e23179. doi: 10.7759/cureus.23179.
3. Fineschi S. Case Report: Systemic Sclerosis After Covid-19 Infection. *Front Immunol*. 2021 Jun 28;12:686699. doi: 10.3389/fimmu.2021.686699.
4. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
5. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, et al. Longitudinal Changes in Quantitative Interstitial Lung Disease on Computed Tomography after Immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15(11):1286-95. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-0790C.
6. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022 Jun;154:155873. doi: 10.1016/j.cyt.2022.155873. Epub 2022 Apr 5.
7. Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin Immunol*. 2021 May;226:108694. doi: 10.1016/j.clim.2021.108694. Epub 2021 Feb 19.
8. Hu C, Zuo H, Li Y. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Radiation on Neurotransmitters in the Brain. *Front Public Health*. 2021 Aug17;9:691880. doi: 10.3389/fpubh.2021.691880.
9. Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, et al. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg*. 2019 Oct;83(4S Suppl 1):S59-S64. doi: 10.1097/SAP.0000000000002098.
10. Cruz-Morande S, Dotor J, San-Julian M. P144 a Transforming Growth Factor Beta Inhibitor Peptide, Generates Antifibrogenic Effects in a Radiotherapy Induced Fibrosis Model. *Curr Oncol*. 2022 Apr 12;29(4):2650-61. doi: 10.3390/curroncol29040217.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.03.2023/04.05.2023/10.05.2023

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.

Меньшикова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Пак Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5169-0740>

Петрухнова М.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2764-3308>

Мочалова О.И. <https://orcid.org/0000-0002-4426-831>

Облитерирующий бронхиолит при ревматоидном артрите (клиническое наблюдение)

Петрачкова Т.Н.¹, Трофименко И.Н.², Дудина Е.Н.¹, Петрачкова А.О.³,
Кулькова М.Е.¹

¹ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск
^{1,2}Россия, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; ³Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1

Облитерирующий (констриктивный) бронхиолит (ОБ) — редкое заболевание, характеризующееся разрушением бронхиолярного эпителия и последующей прогрессирующей обструкцией дыхательных путей. ОБ чаще всего встречается при ревматоидном артрите (РА) по сравнению с другими системными ревматическими заболеваниями. Клинические проявления ОБ обнаруживаются в основном при большой длительности РА и отсутствии адекватной терапии суставных проявлений.

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее поражение дистальных отделов респираторного тракта у пациентки с РА в течение первого года заболевания, что отмечается не более чем в 10–20% случаев. Неспецифичность респираторных симптомов на фоне иммуносупрессивной терапии обусловила разнообразный дифференциально-диагностический спектр легочной патологии. Для своевременной диагностики и оптимизации терапевтической тактики необходимы клиническая настороженность в отношении поражения органов дыхания у больных РА и междисциплинарное сотрудничество.

Ключевые слова: облитерирующий бронхиолит; констриктивный бронхиолит; ревматоидный артрит.

Контакты: Татьяна Николаевна Петрачкова; tnpetrachkova@yandex.ru

Для ссылки: Петрачкова ТН, Трофименко ИН, Дудина ЕН, Петрачкова АО, Кулькова МЕ. Облитерирующий бронхиолит при ревматоидном артрите (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2023;17(3):71–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-71-75

Obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis (clinical case)

Petrachkova T.N.¹, Trofimenko I.N.², Dudina E.N.¹, Petrachkova A.O.³, Kulkova M.E.¹

¹Irkutsk regional clinical hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk; ³Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk

^{1,2}100, Microrayon Yubileyny, Irkutsk 664049, Russia; ³1, Krassnigi vosstanya Street, Irkutsk 664003, Russia

Obliterative (constrictive) bronchiolitis (OB) is a rare disease characterized by destruction of the bronchiolar epithelium and subsequent progressive airway obstruction. OB is most common in rheumatoid arthritis (RA) compared to other systemic rheumatic diseases. Clinical manifestations of OB are found mainly with a long duration of RA and the absence of adequate therapy for articular manifestations.

We present a clinical observation, demonstrating the distal respiratory tract involvement in a patient with RA during the first year of the disease, which is observed in no more than 10–20% of cases. The nonspecificity of respiratory symptoms on the background of immunosuppressive therapy led to a diverse differential diagnostic spectrum of pulmonary pathology. For timely diagnosis and optimization of therapeutic approaches, clinical suspicion for respiratory lesions in patients with RA and interdisciplinary cooperation are necessary.

Keywords: bronchiolitis obliterans; constrictive bronchiolitis; rheumatoid arthritis.

Contact: Tatyana Nikolaevna Petrachkova; tnpetrachkova@yandex.ru

For reference: Petrachkova TN, Trofimenko IN, Dudina EN, Petrachkova AO, Kulkova ME. Obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):71–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-71-75

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественно эрозивным воспалением суставов, которым страдает от 0,4 до 1,3% населения мира [1, 2].

Патогенетическая гетерогенность широкого спектра фенотипов и эндотипов РА сопровождается не только многообразием суставных проявлений, но и вариабельностью внесуставных изменений, которые ухудшают ка-

чество жизни пациентов и прогноз заболевания [3, 4]. В настоящее время поражение органов дыхания (ОД), встречающееся у 50% больных РА, рассматривается как один из самых частых экстраартикулярных симптомов и может иметь большое значение для прогноза РА [4–6]. В большинстве случаев поражение ОД у больных РА является маркером тяжести болезни и ассоциируется с преждевременной смертью [7, 8].

В последнее десятилетие лечение суставной патологии при РА претерпело значительные изменения в связи с появлением большого числа как генно-инженерных биологических препаратов, так и синтетических таргетных препаратов [4, 9]. Вместе с тем улучшение контроля суставного синдрома не повлекло за собой уменьшения частоты поражения легких, которое занимает второе место после сердечно-сосудистой патологии среди причин смерти больных РА [10, 11]. Признаки легочного поражения могут возникать на ранних стадиях заболевания [12] и в 10–20% случаев предшествовать суставным изменениям [6, 13]. Легочные проявления РА включают поражение дыхательных путей, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), паренхиматозные узелки, вовлечение плевры и легочный васкулит [4, 14]. Патология дыхательных путей – самая частая форма, которая встречается у 39–72% больных РА [4, 5, 15]. Могут поражаться как верхние, так и нижние дыхательные пути. При этом показатели распространенности obstructивных заболеваний дыхательных путей при РА варьируются в зависимости от методологии исследования, критериев, используемых для определения заболевания, и изучаемой популяции [16, 17]. В частности, при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) признаки патологии малых дыхательных путей (МДП) выявляются существенно чаще, чем при функциональном обследовании больных РА. Так, при РА без признаков ИЗЛ симптомы поражения МДП были определены при КТВР у 60% больных, не имевших отклонений по данным функциональных легочных тестов [16, 18].

Среди всех системных ревматических заболеваний именно при РА бронхиолиты встречаются наиболее часто [15, 19]. Облитерирующий (констриктивный) бронхиолит (ОБ) – редкое заболевание, сопровождающееся разрушением бронхиолярного эпителия с последующей прогрессирующей обструкцией дыхательных путей [19, 20]. Впервые ОБ зарегистрирован у пациентов с РА, леченных D-пеницилламином, в последующем его развитие наблюдали при применении препаратов золота и сульфасалазина, а позже были описаны случаи ОБ у больных РА, не связанные с медикаментозной терапией [6, 16].

ОБ, в отличие от других легочных поражений у больных РА, обычно характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом и чаще выявляется у женщин, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) [6, 15]. Так, в исследовании, включавшем 41 больного РА с признаками ОБ, женщины составляли 93% [20]. Клинические признаки ОБ чаще обнаруживаются у пациентов с большой длительностью РА, не получавших адекватную терапию суставных проявлений [6]. Однако в 10% случаев клинические симптомы ОБ появляются одновременно с установлением диагноза РА или на протяжении последующего года [5, 20].

Приводим клиническое наблюдение поражения дистальных отделов респираторного тракта у пациентки с РА в течение первого года заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 1994 г. рождения, обратилась к ревматологу с жалобами на боль воспалительного ритма в коленных суставах, мелких суставах кистей, утреннюю скованность до 1 ч, припухлость кистей, голеностопных и коленных суставов, ограничение подвижности, одышку при ходьбе, малопродуктивный кашель, субфебрильную температуру в вечернее время.

Анамнез заболевания: дебют суставного синдрома зимой 2018 г. (в возрасте 24 лет) с артрита 1 пальца стопы с последующим вовлечением в течение месяца плечевых суставов. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты, наблюдалось уменьшение артралгий. Через полгода отметила общее недомогание, слабость, боль в спине, миалгии, вовлечение мелких суставов кистей. Консультирована ревматологом, заподозрен РА, назначены преднизолон 10 мг/сут внутрь, метотрексат (МТ) 15 мг/нед подкожно.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови определялись снижение уровня Hb до 90–107 г/л, РФ – 540,6 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 293,6 Ед/мл, антинуклеарный фактор – 1:160, крапчатый тип свечения. Установлен диагноз: РА, серопозитивный по РФ и АЦЦП, развернутая стадия, активность средняя (DAS28=4,9), незрозивный (рентгенологическая стадия II), функциональный класс 2. Пациентка была госпитализирована, получала пульс-терапию метилпреднизолоном 500 мг внутривенно, три введения, преднизолон 20 мг/сут внутрь с последующим снижением дозы до 10 мг/сут, МТ 20 мг/нед. На фоне терапии сохранялись выраженная одышка при незначительном физическом напряжении и малопродуктивный кашель. При КТВР легких обнаружена неоднородность плотности легочной ткани, преимущественно в верхних отделах. Направлена на консультацию к фтизиатру с подозрением на инфильтративный туберкулез легких. Туберкулез легких исключен: ДНК микобактерии туберкулеза с помощью полимеразной цепной реакции в мокроте не обнаружена, Диаскинтест и квантифероновый тест отрицательные, при проведении прямой и люминисцентной бактериоскопии бронхиальных смывов кислотоустойчивые микобактерии не выявлены. Фтизиатры высказали предположение о поражении легких, индуцированном МТ, после чего МТ был отменен и назначен лефлуномид 20 мг/сут. Мочеполовые, кишечные инфекции, патологию глаз отрицает. Синдром Рейно, дисфагия не обнаружены.

На фоне снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут отмечались ухудшение самочувствия, нарастание одышки, усиление боли в суставах, скованности. Доза преднизолона вновь увеличена до 20 мг/сут с последующим постепенным ее снижением до 10 мг/сут на протяжении 4 мес.

При физикальном осмотре общее состояние средней степени тяжести, индекс массы тела – 20 кг/м². Кожные покровы чистые, бледные. Видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности. Пальпируются безболезненные шейные и подмышечные лимфатические узлы. При сравнительной перкуссии легких – коробочный звук, при аускультации – ослабленное везикулярное дыхание, сухие хрипы и инспираторный писк. Частота дыханий – 20 в минуту, по данным пульсоксиметрии сатурация (SpO₂) – 94% на воздухе. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 119/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 75 в минуту. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

Локальный суставной статус: ходит самостоятельно с трудом. Походка изменена, шаткая. Физиологические изгибы позвоночника сохранены. Подвижность позвоночника не нарушена. Пальпация паравертебральных точек и остистых отростков безболезненна. Поколачивание остистых отростков позвонков безболезненно. Напряжения мышц нет. Гипотрофия мышц нижних конечностей. Артрит лучезапястных и коленных суставов. Сила сжатия в кистях снижена. Тест поперечного

сжатия кистей положительный. Тест поперечного сжатия стоп отрицательный. Признаки сакроилиита и симптомы натяжения отсутствуют. Легкий нижний парапарез. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Неврологический статус: нарушение координации движений – вегетативный тремор (пальценосовая проба с легкой интенцией).

Рентгенография кистей в прямой проекции: на фоне выраженного около-суставного остеопороза обеих кистей в эпифизах мелких трубчатых костей и в костях запястий видны мелкие кистовидные просветления; в проекции головчатых костей обеих запястий определяются краевые выемки со склеротиче-



Рис. 1. Рентгенография кистей (а) и стоп (б) пациентки Д. (описание в тексте)
Fig. 1. X-ray of the hands (a) and feet (b) of patient D. (description in the text)

Показатели спирометрии и бодиплетизмографии исходно и через год терапии у пациентки Д., %
Spirometry and body plethysmography parameters at baseline and after a year of therapy in patient D., %

Параметр	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ООЛ	ОЕЛ	ООЛ/ОЕЛ
Исходно						
До применения БД	59	33	49	357	150	65
После применения БД	72	35	42	Не оценено		
Через год						
До применения БД	74	38	45	272	136	56
После применения БД	82	41	41	Не оценено		

Примечание. БД – бронходилататор; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких.

ским ободком, подозрительные в отношении эрозий, на уровне крючковидно-пястных сочленений обеих запястий – краевые эрозии (рис. 1, а). Рентгенография стоп: металлостеосинтез малоберцовой кости и лодыжки. Костная структура с выраженным околосуставным остеопорозом. По наружному контуру эпиметафиза проксимальной фаланги I пальца правой стопы визуализируется краевая эрозия (рис. 1, б).

При рентгенологическом исследовании костей таза признаков сакроилиита не выявлено. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава: норма от +1,0 до -1,0. Поясничный отдел позвоночника: коэффициент $Z_{L1-IV} = -1,5/BMD - 0,954$, $L1 = -1,3$, $LII = -1,9$, $LIII = -0,8$, $LIV = -1,5$. Тазобедренный сустав: коэффициент $Z_{TOTAL} = -1,8/BMD - 0,762$, $NECK = -1,2/BMD - 0,816$.

В связи с нарушениями ходьбы консультирована неврологом, установлен диагноз: миопатический синдром с умеренным нижним проксимальным парапарезом. Проведена игольчатая электронейромиография, потенциалы двигательных единиц увеличены по неврогенному типу, рекомендован прием тофизопама 100 мг/сут.

Дополнительно выяснено, что в дошкольном возрасте отмечался кожный синдром по типу атопического дерматита. Страдает аллергическим сезонным ринитом на протяжении последних 3 лет, наблюдаются аллергия на пыльцу деревьев, пищевая перекрестная непереносимость (косточковые, орехи). С подозрением на бронхиальную астму направлена на консультацию к пульмонологу.

На фоне терапии лефлуномидом и преднизолоном *per os* у пациентки сохранялись жалобы на одышку при незначительном физическом напряжении (шкала *modified Medical Research*

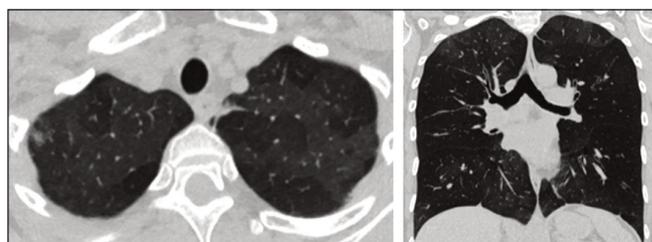


Рис. 2. КТВР легких пациентки Д. Аксиальный и коронарный сканы (описание в тексте)
Fig. 2. High resolution CT of the lungs of patient D. Axial and coronary scans (description in the text)

Council, *mMRC* – 4 балла), редкий малопродуктивный кашель. Эпизодов затрудненного дыхания и одышки вне связи с физическим напряжением, в том числе в ночное время, не отмечалось. При исследовании легочной функции (спирометрия, бодиплетизмография) обнаружены резко выраженные вентиляционные нарушения и перестройка в структуре легочных объемов по obstructivному типу (см. таблицу).

При КТВР (рис. 2) выявлены повышение воздушности легочной ткани (-946 HU), чередующееся с диффузными изменениями обеих легких по типу матового стекла, и формирование неоднородности плотности легочной ткани (мозаичности), преимущественно в верхних и нижних отделах легких. В S_{II} , S_{III} слева и S_{II} справа – кальцинаты до 3 мм. Апикально с обеих сторон и в S_V , S_{VII} , S_{IX} слева – склеротические тяжи. Бронхиальное дерево визуализировано до субсегментов, бронхи не расширены, не деформированы. Медиастиальные лимфатические узлы – до 7 мм.

При эхокардиографии патологии не обнаружено.

На основании клинико-anamnestических данных, показателей функционального обследования и интерпретации результатов КТВР легких установлен диагноз: ОБ на фоне РА. Резко выраженные обструктивные нарушения вентиляционной функции легких, дыхательная недостаточность I.

Пульмонологом назначены ингаляционная терапия олодатеролом/тиотропия бромидом (Респимат) 5 мкг/сут, азитромицин по 250 мг 3 раза в неделю внутрь. При оценке состояния через год на фоне проводимой терапии отмечались уменьшение кашля, одышки (mMRC – 3 балла), SpO₂ – 96% на воздухе, улучшение параметров легочной вентиляции (см. таблицу).

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение у ревматолога и пульмонолога, продолжение ингаляционной терапии олодатеролом/тиотропия бромидом 5 мкг/сут, прием лефлуномида 20 мг/сут и преднизолона 7,5 мг/сут.

Обсуждение. Формирование ОБ сопровождается тяжелыми прогрессирующими обструктивными нарушениями легочной функции независимо от продолжительности и активности РА [5, 15]. В одном из самых крупных анализов серии случаев ОБ на фоне РА показано, что у большинства пациентов продолжительность РА до установления легочного диагноза составляла более 10 лет [20]. Наше клиническое наблюдение демонстрирует поражение дистальных отделов респираторного тракта у пациентки с РА в течение первого года заболевания, что встречается при РА не более чем в 10–20% случаев [2].

Неспецифичность респираторных симптомов на фоне иммуносупрессивной терапии определяет разнообразный дифференциально-диагностический спектр легочной патологии – от туберкулеза и индуцированного МТ поражения легких до бронхиальной астмы. Однако с учетом детализации клинико-anamnestических данных, результатов лабораторного и инструментального обследования у пациентки диагностирован ОБ.

Необходимо отметить, что, независимо от этиологического фактора, диагноз ОБ может быть установлен с использованием набора критериев, большинство из которых присутствовало в описываемом клиническом наблюдении: 1) выраженные респираторные симптомы, включая одышку и/или кашель, в сочетании с 2) нарушением вентиляционной функции легких при отсутствии рентгенологических признаков эмфиземы или 3) патологией малых дыхательных путей по данным КТВР (например, мозаичная плотность легочной ткани, воздушные ловушки, центрилобулярные очаги) или 4) гистопатологическими признаками, соответствующими ОБ по данным биопсии легкого, а также 5) отсутствие альтернативного диагноза [19].

До настоящего времени выбор медикаментозной терапии у больных ОБ на фоне РА затруднен тем, что из-за редкости заболевания контролируемые рандомизированные исследования в данной области не проводились. Роль глюкокорти-

коидов и другой иммуносупрессивной терапии, включая азатиоприн, циклофосфамид и ингибиторы фактора некроза опухоли α , в лечении ОБ не определена. Эти препараты обычно используются при известном неблагоприятном прогнозе, отсутствии ответа на глюкокортикоиды и тяжелом поражении легких [6, 16].

По данным упомянутого выше масштабного исследования, которое проводилось в течение 15 лет и включало 41 больного ОБ на фоне РА, самыми частыми вариантами терапии были бронходилататоры длительного действия (84,4%) и макролиды (56,3%) [20]. Доказательства эффективности терапии ОБ у больных РА на сегодня отсутствуют. Однако эффективность терапии макролидами показана при других вариантах ОБ, в частности при посттрансплантационном ОБ. Анализ ряда исследований продемонстрировал, что у 30–83% пациентов при назначении азитромицина наблюдалось улучшение функции легких (увеличение ОФВ₁ на $\geq 10\%$) [21]. Доказательства пользы назначения бронходилатационной терапии также отсутствуют, тем не менее терапия бронходилататорами, основанная на опыте, назначается пациентам с ОБ на фоне РА [15, 20]. В случаях прогрессирования дыхательной недостаточности необходимы длительная кислородная поддержка и решение вопроса о трансплантации легких [16, 22].

В ходе проводившейся в течение года терапии азитромицином *per os* 250 мг 3 раза в неделю и комбинированным ингаляционным бронходилататором (олодатерол 5 мкг/тиотропия бромид 5 мкг) 1 раз в сутки у пациентки наблюдалась положительная клинико-функциональная динамика: уменьшение одышки, улучшение проходимости дыхательных путей и выраженное снижение числа воздушных ловушек по данным КТВР.

Заключение. Поражение респираторной системы у больных РА – частое экстраартикулярное проявление заболевания. При этом патология бронхиол может сопровождаться тяжелыми клинико-функциональными нарушениями, определяющими неблагоприятную эволюцию заболевания. У пациентов с РА необходимо регулярно проводить мониторинг клинического статуса и активности как суставных, так и внесуставных симптомов. Появление респираторных симптомов (одышка, кашель) и снижение толерантности к физической нагрузке должны настораживать в отношении высокой вероятности поражения ОД. В этом случае необходимы дополнительные исследования, прежде всего КТВР, оценка легочной функции, а также междисциплинарное сотрудничество для своевременной диагностики, оптимизации терапевтической тактики и последующей реабилитации больных РА, что может иметь определяющее значение при прогрессирующем и потенциально жизнеугрожающем течении заболевания.

Рациональные стратегии скрининга, диагностики и лечения легочных заболеваний при РА не разработаны, поэтому представляется актуальным продолжение исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rooney BK, Silman AJ. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Mar;11(2):91-7. doi: 10.1097/00002281-199903000-00002.
2. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug;4(5):443-8. doi:

10.1513/pats.200703-045MS.
3. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019;91(5):4-7.
[Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis:

achievements and unresolved issues *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.)].
4. Paulin F, Secco A, Benavidez F, et al. Lung involvement prevalence in patients with early rheumatoid arthritis without known pulmonary disease: a multicentric cross sectional study.

- Adv Rheumatol.* 2021 Aug 24;61(1):52. doi: 10.1186/s42358-021-00209-0.
5. Singh R, Krishnamurthy P, Deepak D, et al. Small airway disease and its predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Respir Investig.* 2022 May;60(3):379-84. doi: 10.1016/j.resinv.2021.12.001.
6. Shaw M, Collins BF, Ho LA, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015 Mar;24(135):1-16. doi: 10.1183/09059180.00008014.
7. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021 Feb;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735.
8. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):54-8. doi: 10.1002/art.10705.
9. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641.
10. Urisman A, Jones KD. Pulmonary pathology in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Apr;35(2):201-12. doi: 10.1055/s-0034-1371543.
11. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Dec;42(12):2221-8. doi: 10.3899/jrheum.150166.
12. Metafratzi ZM, Georgiadis AN, Ioannidou CV, et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007 Sep-Oct;36(5):338-44. doi: 10.1080/03009740701393957.
13. Ананьева ЛП. Мультидисциплинарные проблемы ревматологии и пульмонологии. Терапевтический архив. 2017;89(5):4-9. [Anan'eva LP. Multidisciplinary problems of rheumatology and pulmonology. *Terapevticheskie Arkhiv.* 2017;89(5):4-9. (In Russ.)].
14. Трофименко ИН, Черняк БА. Поражение органов дыхания при ревматоидном артрите. Практическая пульмонология. 2022;(1):32-42. [Trofimenko IN, Chernyak BA. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2022;(1):32-42. (In Russ.)].
15. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1053-61. doi: 10.1183/09031936.00091608.
16. Lake FR. Overview of pleuropulmonary diseases associated with rheumatoid arthritis. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pleuropulmonary-diseases-associated-with-rheumatoid-arthritis>
17. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Apr;21(2):164-73. doi: 10.1007/s10165-010-0376-5.
18. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May;157(5 Pt 1):1658-65. doi: 10.1164/ajrcem.157.5.9710018.
19. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2014 May;370(19):1820-8. doi: 10.1056/NEJMra1204664.
20. Lin E, Limper AH, Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series. *BMC Pulm Med.* 2018 Jun;18(1):105. doi: 10.1186/s12890-018-0673-x.
21. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* 2014 Dec;44(6):1479-503. doi: 10.1183/09031936.00107514.
22. Bozovic G, Larsson H, Wuttge DM, et al. Successful lung transplantation in a patient with rheumatoid arthritis suffering from obliterative bronchiolitis. *Scand J Rheumatol.* 2020 Jul;49(4):334-335. doi: 10.1080/03009742.2020.1727006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.12.2022/30.03.2023/8.04.2023

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.

Петрачкова Т.Н. <https://orcid.org/0009-0002-8026-039X>

Трофименко И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>

Дудина Е.Н. <https://orcid.org/0009-0005-2870-9702>

Петрачкова А.О. <https://orcid.org/0009-0003-8842-9011>

Кулькова М.Е. <https://orcid.org/0009-0004-9362-4927>

Применение анакинры у пациентки с подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом ревматоидного артрита

Черёмушкина Е.В.¹, Елисеев М.С.¹, Семашко А.С.¹, Алексеева А.В.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ 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

Подагра является хронической воспалительной артропатией, которая вызвана отложением суставных и периартикулярных кристаллов моноурата натрия (МУН) в условиях хронической гиперурикемии и относится к группе аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся активацией врожденного звена иммунитета. В ряде случаев, особенно у женщин, при длительном течении заболевания и отсутствии адекватной терапии выявляется хронический артрит, мало отличающийся от такового при ревматоидном артрите (РА). При этом до недавнего времени сочетание РА и подагры считалось казуистикой ввиду ингибирования кристаллообразования специфическими факторами, ассоциированными с РА, а механизмы развития воспаления, свойственные этим заболеваниям, — абсолютно различными. Однако, по последним данным, возможно сосуществование этих двух заболеваний у одного пациента, а терапия как подагры, так и РА (у части пациентов) может быть успешной при назначении генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов рецептора интерлейкина 1 (ИЛ1r).

В статье представлен редкий клинический случай хронической тофусной подагры у пожилой пациентки, длительно наблюдавшейся с диагнозом РА, у которой достигнуто значимое улучшение при терапии антагонистом ИЛ1r анакинрой.

Ключевые слова: подагра; ревматоидный артрит; дифференциальная диагностика; анакинра.

Контакты: Елена Владимировна Черёмушкина; buipvybho@gmail.com

Для ссылки: Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС, Семашко АС, Алексеева АВ, Ли́ла АМ. Применение анакинры у пациентки с подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2023;17(3):76–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-76-81

The use of anakinra in a patient with gout and long-term follow-up of rheumatoid arthritis

Cheremushkina E.V.¹, Eliseev M.S.¹, Semashko A.S.¹, Alekseeva A.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Gout is a chronic inflammatory arthropathy, caused by articular and periarticular sodium monourate (MUN) crystals deposition on the background of chronic hyperuricemia. Gout belongs to the group of autoinflammatory diseases characterized by activation of the innate immune system. In some cases, especially in women, with a long course of the disease and absence of adequate therapy, chronic arthritis is detected, which has little difference from that in rheumatoid arthritis (RA). At the same time, until recently, the combination of RA and gout was considered casuistry due to the inhibition of crystal formation by specific factors associated with RA, what is more mechanisms of inflammation development characteristic of these diseases are completely different. However, according to the latest data, the coexistence of these two diseases in one patient is possible, and the therapy of both, gout and RA (in some patients) can be successful when prescribing biological disease modifying antirheumatic drugs, in particular inhibitors of the interleukin 1 receptor (IL1r).

The article presents a rare clinical case of chronic tophi gout in an elderly patient who was followed up for a long time with a diagnosis of RA, a significant improvement was achieved on therapy with the IL1r antagonist anakinra.

Keywords: gout; rheumatoid arthritis; differential diagnosis; anakinra.

Contact: Elena Vladimirovna Cheryomushkina; buipvybho@gmail.com

For reference: Cheremushkina EV, Eliseev MS, Semashko AS, Alekseeva AV, Lila AM. The use of anakinra in a patient with gout and long-term follow-up of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):76–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-76-81

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний, представляющее собой системный воспалительный процесс с

поражением различных органов, прежде всего суставов [1]. Типичными клиническими проявлениями РА являются симметричный полиартрит суставов кистей и стоп длительностью

более 6 нед у лиц молодого и среднего возраста, чаще у женщин. С увеличением продолжительности жизни, отмечающимся в последние годы, увеличивается и распространенность РА у лиц пожилого возраста [2]. Так, по данным J.I. Villa-Blanco и J. Salvo-Alen [3], распространенность РА в 65–70-летнем возрасте (2–4%) может превышать таковую среди взрослого населения (0,8–2,1%).

Подагра регистрируется у 4–6% жителей развитых стран. Заболевание возникает вследствие развития воспаления в местах депонирования кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ). При этом распространенность его у мужчин существенно выше, чем у женщин, хотя эти различия почти полностью нивелируются в пожилом и старческом возрасте [4–6].

До последнего времени сочетание РА и подагры считалось редким. В литературе описаны немногочисленные клинические случаи, в большинстве из которых подагра предшествовала дебюту РА [7]. С.Ф. Куо и соавт. [8], основываясь на анализе всего 8 подобных наблюдений, отмечают, что комбинация этих заболеваний чаще встречается у лиц мужского пола пожилого возраста, при этом повышенный уровень ревматоидного фактора (РФ) обнаруживается лишь у трети пациентов (у 37,5% больных РА с подагрой и у 80,6% больных РА без подагры).

Классические клинические проявления РА и подагры существенно различаются. В первом случае типичны симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, хроническое течение заболевания. Тогда как при подагре «целевыми» являются I плюсне-фаланговые суставы (ПлФС), а артрит обычно протекает с периодами обострения и стихания воспаления. Данные различия теоретически должны минимизировать вероятность ошибочной диагностики и указывать на сосуществование двух нозологий у одного пациента.

Тем не менее, несмотря на патогенетические различия РА и подагры, а также наличие хрестоматийных симптомов, трудности при их дифференциальной диагностике возникают достаточно часто. Так, в некоторых случаях подагра может протекать в виде тяжелого хронического артрита с вовлечением в том числе мелких суставов кистей, особенно у женщин [9], а РА – с симптомами, характерными для аутовоспалительных заболеваний [10]. При этом в обоих случаях в качестве одного из возможных вариантов терапии рассматривается антагонист рецептора интерлейкина 1 (ИЛ1 α) анакинра [11, 12].

Представляем клинический случай успешного применения анакинры у пожилой пациентки с хронической тофусной подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом РА и получавшей без достаточного эффекта базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды (ГК).

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 71 года, считает себя больной с 63 лет (с 2014 г.), когда возник артрит мелких суставов правой кисти и I ПлФС левой стопы. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), артрит купирован в течение недели. В 2015–2016 гг. до 7 раз в год отмечались эпизоды артрита с вовлечением суставов кистей и стоп. В анализах: СРБ – 5,2 мг/л, СОЭ (по Вестергеру) – 34 мм/ч, мочевая кислота (МК) – 520 мкмоль/л. На основании клинических и лабораторных данных был установлен диагноз подагры и назначен аллопуринол по 100 мг/сут. Повышение дозы аллопуринола до 200 мг/сут не привело к значимому сни-

жению уровня МК и улучшению состояния, в связи с чем пациентка самостоятельно отменила препарат.

Через 3 года после дебюта артрит приобрел хроническое течение, присоединилась утренняя скованность до 1 ч в кистях и стопах, в области локтевых суставов образовались подкожные узелки. К 2018 г. (67 лет) в воспалительный процесс оказались вовлечены пястно-фаланговые (ПФС), ПлФС, коленные и голеностопные суставы. В анализах крови: РФ – 16 Ме/мл (норма – до 15 Ме/мл), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 0,5 Ед/мл (норма – до 5 Ед/мл). Ревматологом по месту жительства на основании критериев ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. был установлен диагноз серопозитивного РА, иницирована базисная терапия метотрексатом 15 мг/нед в сочетании с метилпреднизолоном 4 мг/сут. На фоне лечения сохранялись воспалительные изменения суставов, в связи с чем каждые 3–4 мес проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 125 мг внутривенно (в/в) капельно с хорошим, но кратковременным эффектом. Летом 2022 г. (в возрасте 71 года) по результатам остеоденситометрии у пациентки диагностирован остеопороз (Т-критерий лучевой кости –3,5) и назначена золедроновая кислота 5 мг в/в капельно.

В октябре 2022 г. пациентка была госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». При осмотре выявлены болезненность и припухлость локтевых, лучезапястных, II–V ПФС, коленных и голеностопных суставов. Пальпация II–V ПлФС также была болезненной. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Число болезненных суставов (ЧБС) – 12, число припухших суставов (ЧПС) – 12, индекс DAS28-СОЭ – 6,62. Обратили на себя внимание ограничение движений в коленных и лучезапястных суставах, а также наличие подкожных узелков.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет (СД) 2-го типа, дистальная сенсорная полиневропатия верхних и нижних конечностей; гипертоническая болезнь 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, субкомпенсация; хроническая болезнь почек (ХБП) С3б стадии по KDIGO (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI – 35,86 мл/мин/1,73 м²).

В анализах крови: СОЭ (по Вестергеру) – 81 мм/ч, СРБ – 100 мг/л, РФ – 15,5 Ме/мл, АЦЦП – 2,0 ед/мл, МК – 625 мкмоль/л, глюкоза – 7,31 ммоль/л, общий холестерин – 6,94 ммоль/л.

На рентгенограмме суставов кистей и стоп отмечались остеопороз, сужение суставных щелей (рис. 1, а, б). В синовиальной жидкости, полученной из левого локтевого сустава, методом поляризационной микроскопии были обнаружены множественные кристаллы МУН (рис. 2, а–в).

Таким образом, причиной хронического артрита могла быть длительная неконтролируемая ГУ и развившаяся в связи с этим подагра, типичными проявлениями которой были острые приступы артрита с поражением суставов стоп и I ПлФС в дебюте болезни, купируемые приемом НПВП. Данная гипотеза была полностью подтверждена наличием кристаллов МУН в синовиальной жидкости (см. рис. 2). Однако, несмотря на установленный ранее диагноз РА, формальное соответствие классификационным критериям заболевания ACR/EULAR 2010 г. (клинические признаки поражения суставов – полиартрит с вовлечением в том числе мелких суставов кистей, слабая позитивность по РФ, длительность артрита более 6 нед, повышение уровня СРБ и СОЭ), наличие у пациентки данного заболевания представляется весьма сомнительным.



Рис. 1. Рентгенограммы суставов кистей (а) и стоп (б) пациентки Ш. Околосуставной остеопороз, сужение щелей многих суставов; кистевидные просветления костной ткани, преимущественно в головках I плюсневых костей, уплощение головок I плюсневых костей и остеофиты

Fig. 1. Radiographs of the hands (a) and feet (b) joints of patient Sh.: periarticular osteoporosis, reduced joint space in many joints; cystic-like radiolucent pattern of bone tissue mainly in the heads of the 1st metatarsal bones, flattening of the heads of the 1st metatarsal bones and osteophytes

Тем не менее в связи с высокой клинико-лабораторной активностью, наличием интенсивных артралгий, функциональных нарушений, сопутствующей патологии, а также стойкого полиартрита, резистентного к проводимой ранее терапии НПВП, метотрексатом, метилпреднизолоном, было начато лечение антагонистом рецептора ИЛ1 α анакинрой (Кинерет). Введение анакинры (100 мг/сут подкожно, N7) привело к явному уменьшению как клинических, так и лабораторных показателей активности артрита уже через 24 ч после первой инъекции, и эффект нарастал на протяжении всего курса лечения (см. таблицу). Через 7 сут после начала терапии зарегистрировано снижение ЧБС, ЧПС; боли по ВАШ более чем в 2 раза (с 60 до 25 мм), СОЭ почти в 2 раза (с 81 до 44 мм/ч) и сывороточного уровня СРБ в 13,7 раза (с 100 до 7,3 мг/л).

Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентки Ш. на фоне лечения анакинрой
Dynamics of clinical and laboratory parameters in patient Sh. during treatment with anakinra

Параметр	До назначения анакинры	После назначения анакинры			
		через 24 ч	через 48 ч	через 3 сут	через 7 сут
ЧБС	12	10	9	4	4
ЧПС	12	8	6	5	2
Боль по ВАШ, мм	60	40	40	30	25
DAS28-СОЭ	6,62	—	—	—	4,79
DAS28-СРБ	6,16	—	—	—	3,87
МК, мкмоль/л	625	—	—	—	572
СОЭ, мм/ч	81	—	—	—	44
СРБ, мг/л	100	—	—	—	7,3

К сожалению, после выписки из стационара пациентка недоступна для наблюдения, поэтому оценить отдаленные результаты лечения невозможно.

Обсуждение. Данный клинический случай ставит вопрос: возможно ли сочетание подагры и РА, наличие повышенного

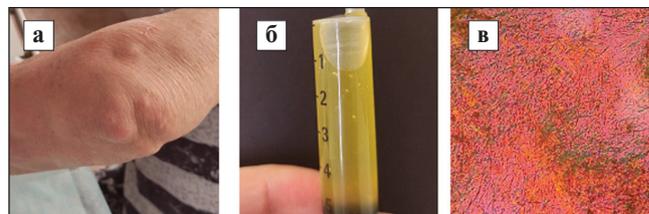


Рис. 2. Пункция левого локтевого сустава у пациентки Ш.: а – безболезненные узелковые образования под кожей; б – в синовиальной жидкости отчетливо видны хлопьевидные скопления; в – при поляризационной микроскопии обнаружены скопления кристаллов игольчатой формы с отрицательным двойным лучепреломлением

Fig. 2. Puncture of the left elbow joint in patient Sh.: a – painless nodules under the skin; б – flocculent accumulations are clearly visible in the obtained synovial fluid; в – polarization microscopy – accumulations of needle-shaped crystals with negative birefringence

уровня РФ и при подагре? РА – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний [13]. РА чаще встречается у женщин пожилого возраста и, по некоторым данным, заболеваемость РА в 60–70 лет может достигать 4% [3], тогда как в общей «взрослой» популяции она составляет около 1,2%. Считается, что у пожилых пациентов РА является особым субтипом заболевания, требующим пристального внимания из-за серьезной мультиморбидности [2] и нетипичного течения суставного синдрома.

Не является исключением и ГУ, которая относится к часто диагностируемым состояниям в пожилом возрасте. Накоплены данные, демонстрирующие, что рост уровня урикемии ассоциирован с более старшим возрастом и мужским полом [14]. При этом только у каждого 2-го пациента с сывороточным уровнем МК >600 мкмоль/л в течение 15 лет развивается подагра [6].

У женщин частота ГУ возрастает в постменопаузе (после 12 мес аменореи). Ранее принято было выделять в постменопаузе две стадии – до и после длительной аменореи. Считалось, что с повышением концентрации МК ассоциируется последняя стадия [15]. В соответствии с современными представлениями, постменопауза – постепенный переход от пре-

менопаузы к раннему менопаузальному, а затем позднему постменопаузальному периоду в зависимости от изменения уровня эстрогенов и прогестерона, влияющих не только на вазомоторную функцию, развитие сексуальной дисфункции, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, но и на уровень МК [16].

Результаты крупного британского исследования, включавшего 7662 женщины с разными стадиями постменопаузы и пациенток репродуктивного периода, показывают значимую ассоциацию между поздним постменопаузальным периодом и ГУ, тогда как использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе связано с более низким уровнем МК [17]. Схожие данные получены при исследовании связи стадий постменопаузы с риском подагры: заболеваемость подагрой возрастает с 0,6 на 1000 человеко-лет у женщин моложе 45 лет до 2,5 на 1000 человеко-лет у женщин 75 лет и старше [18]. По сравнению с женщинами в пременопаузе женщины в постменопаузе имели более высокий риск возникновения подагры (многофакторный скорректированный относительный риск, ОР 1,26; 95% доверительный интервал, ДИ 1,03–1,55). Проведение в постменопаузе ЗГТ сопровождалось снижением риска подагры (ОР 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96).

Интересно, что ГУ у пациенток с РА диагностируется довольно часто и ассоциируется с повышенной активностью воспалительного процесса. Так, D. Nada и соавт. [19] в одномоментном исследовании показали, что уровень МК коррелировал с индексом активности РА DAS28, а уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α), у пациенток с РА и ГУ был выше, чем у больных РА с нормоурикемией.

Тем не менее частота подагры у пациенток с РА значительно ниже, чем ожидаемая возрастно-половая распространенность в общей популяции [20]. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Известно, что эстрогены и прогестерон способствуют почечному клиренсу МК у женщин с РА, снижая у них риск подагры; кристаллы МУН могут обладать антиоксидантными и антифагоцитарными свойствами, что оказывает влияние на частоту сочетания РА и подагры [21, 22]. Такие составляющие терапии РА, как ГК и НПВП, также потенциально могут маскировать клинические проявления подагры.

Длительное время считалось, что ГУ как самостоятельное состояние и как компонент подагры оказывает противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект, таким образом не только «смягчая» течение РА, но и вовсе исключая существование РА и подагры [23, 24]. По всей вероятности, данное суждение основывалось на знаниях о противовоспалительном потенциале растворенной формы МК и ее способности блокировать активацию клеток иммунного ответа, что в настоящее время признано неверным. Вместе с тем высказывалось предположение, что РФ способствует ингибированию активации клеточных и гуморальных звеньев иммунного ответа, индуцированного кристаллами МУН [25].

В нашем случае стойкая, но незначительная серопозитивность по РФ никак не повлияла на кристаллизацию МУН. Это соответствует данным, полученным в реальной практике, которые противоречили теоретическим основам. Так, F. Kozin и D.J. McCarty [26] описали повышение титра РФ до $\geq 1:320$ у 30% пациентов с хронической тофусной подагрой и 10% пациентов с интермиттирующим ее течением. Схожие

данные были получены в более поздней работе A.J. Rizzoli и соавт. [27]. Интересными представляются результаты, опубликованные T.P. Gordon и соавт. [23]: предварительное покрытие кристаллов МУН человеческим IgG усиливало их связывание с РФ примерно в 2 раза в исследуемом диапазоне концентраций кристаллов. Таким образом, РФ может связываться с поверхностью кристалла через ранее адсорбированный IgG, усиливая воспалительный процесс. A.J. Jebakumar и соавт. [28] была оценена кумулятивная распространенность подагры при РА с поправкой на конкурирующий риск смерти. У 6 (0,7%) из 813 пациентов с РА была диагностирована подагра до возникновения РА, а у 22 (2,7%) она развилась в течение 9771 человеко-лет наблюдения. 25-летняя кумулятивная распространенность подагры, диагностированной по клиническим критериям, у больных РА составила 5,3%, что полностью сопоставимо с популяционной частотой. Важно, что почти в половине случаев диагноза подагры подтвержден наличием МУН в синовиальной жидкости и что в большинстве случаев подагра развивалась у пациентов с серонегативным РА. Таким образом, наличие ГУ у пациентов с серонегативным РА, по нашему мнению, может считаться столь же весомым фактором риска развития подагры, как и в популяции в целом.

Как уже было упомянуто, уровень урикемии у пациенток с РА прямо пропорционален воспалительной активности, что позволяет расценивать концентрацию МК как косвенный показатель агрессивного течения аутовоспалительного процесса. Предполагается следующий механизм провоспалительного влияния МК: у пациентов с РА хроническая гипоксия вызывает клеточное повреждение, активирующее ксантиноксидазу, что приводит к параллельному увеличению образования МК и свободных радикалов [29]. Провоспалительные цитокины ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α усиливают выработку МК в результате не только еще большего повышения активности ксантиноксидазы, но и стимуляции апоптоза [30, 31]. Следовательно, МК, высвобождаемая из цитоплазмы в местное тканевое микроокружение, способна усиливать воспалительный иммунный ответ, что может объяснить тяжесть синовита у больных РА с ГУ.

Кроме того, на основе экспериментальных моделей и проспективных исследований была подтверждена гипотеза, что ИЛ1 β играет фундаментальную роль в развитии РА-ассоциированного повреждения хряща и костной ткани [32]. ИЛ1 β также обладает способностью активировать экспрессию провоспалительных генов, в том числе генов циклооксигеназы 2 и синтетазы оксида азота, что приводит к увеличению продукции различных провоспалительных медиаторов, таких как простагландин E₂ и оксид азота [33]. По данным ряда исследований, уровень ИЛ1 β в плазме и синовиальной жидкости при РА значимо коррелирует с активностью заболевания и эрозивным поражением [32, 34].

В то же время гиперпродукция ИЛ1 β характерна для наследственных аутовоспалительных заболеваний [35], обусловленных мутациями генов инфламмасом, и микрористаллических артритов, в число которых входит подагра [36]. Ключевым этапом развития подагрического артрита является активация NLRP3-инфламмосомы, интегрирующей многочисленные пути опасности (danger pathways), приводящие к каспазо-1-зависимому расщеплению про-ИЛ1 β до зрелого ИЛ1 β макрофагами и дендритными клетками, что также сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [6].

Таким образом, ИЛ1 β и его эффекты находятся на пересечении патогенеза различных иммуновоспалительных заболеваний — как аутовоспалительных, таких как подагра и микрокристаллические артриты в целом, так и отчасти аутоиммунных. Блокирование рецептора ИЛ1, с одной стороны, препятствует разветвлению провоспалительного каскада, снижает оксидативный стресс и предупреждает прогрессирование повреждения костной и хрящевой ткани, а с другой — способствует торможению NLRP3-обусловленного воспаления и развитию симптомов подагрического артрита.

Интересно, что исходно анакинра показала высокую эффективность в терапии именно РА, т. е. при классическом аутоиммунном заболевании. По данным систематического обзора S. Nikfar и соавт. [37], 10 крупных одноцентровых научных исследований и 7 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о повышении частоты ответа по ACR20, которое сохраняется после 48 нед лечения анакинрой, а также о снижении индекса активности РА DAS28-СОЭ и улучшении функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire).

В то же время анакинра высокоэффективна в терапии острого подагрического артрита и может быть использована у таких пациентов как альтернативный метод лечения при наличии противопоказаний или непереносимости стандартной

терапии, включая НПВП, ГК и/или колхицин [38]. Так, в обзоре S. Jeria-Navarro и соавт. [39], в котором описан 551 пациент с подагрой и коморбидными состояниями (артериальная гипертензия, СД 2-го типа, ХБП >3 стадии, в том числе с потребностью в гемодиализе, хроническая сердечная недостаточность), ограничивавшими применение стандартной терапии, показано, что в 98,3% случаев ответ на применение анакинры расценивался как полный или частичный в короткие сроки (до 3 дней), включая и случаи хронической тофусной подагры. F. Perez-Ruiz и соавт. [40] также отметили высокую эффективность анакинры в купировании и профилактике острых приступов артрита при тяжелой тофусной подагре.

Заключение. Согласно действующей инструкции по медицинскому применению к препарату анакинра, в Российской Федерации показание подагра не зарегистрировано, но препарат разрешен к применению у пациентов с РА, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Применение анакинры по 100 мг/сут у нашей пациентки, обеспечившее значимое улучшение (купирование артрита, уменьшение интенсивности боли и снижение сывороточного уровня СРБ), несмотря на наличие тяжелого хронического полиартрита, резистентного к проводимой ранее терапии, следует считать полностью оправданным. Такая терапия будет обоснованной и в схожих клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol.* 2012 Apr 13;3:77. doi: 10.3389/fimmu.2012.00077.
- Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):447-50. [Baimukhamedov Ch. Elderly-onset rheumatoid arthritis: an outlook from a practicing rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(4):447-50. (In Russ.)].
- Villa-Blanco JI, Calvo-Alen J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging.* 2009;26(9):739-50. doi: 10.2165/11316740-000000000-00000.
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-90. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1.
- Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jul;77(7):1048-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288.
- Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм.* 2022; 19(3):348-57. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). *Ozhirenie i metabolizm.* 2022;19(3):348-57. (In Russ.)].
- Khosla P, Gogia A, Agarwal PK, et al. Concomitant gout and rheumatoid arthritis — a case report. *Indian J Med Sci.* 2004 Aug;58(8):349-52.
- Kuo CF, Tsai WP, Liou LB. Rare copresent rheumatoid arthritis and gout: comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. *Clin Rheumatol.* 2008 Feb;27(2):231-5. doi: 10.1007/s10067-007-0771-2.
- Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):178-82. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(2):178-82. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280-98. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(3):280-98. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):638-41. [Nasonov EL, Eliseev MS. Resolution of the Council of Experts (16th June, 2022): Therapy of gouty arthritis with an IL-1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(6):638-41. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ и др. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, et al. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(1):47-61. (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Dai C, Wang C, Xia F, et al. Age and Gender-Specific Reference Intervals for Uric Acid Level in Children Aged 5-14 Years in Southeast Zhejiang Province of China: Hyperuricemia in Children May Need Redefinition. *Front Pediatr.* 2021 Nov 10;9:560720. doi: 10.3389/fped.2021.560720.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril.* 2012 Apr;97(4):843-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
- Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009 Jun 1;169(11):1352-61. doi: 10.1093/aje/kwp043.
- Hak AE, Choi HK. Menopause, postme-

- nopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R116. doi: 10.1186/ar2519. Epub 2008 Sep 26.
18. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1305-9. doi: 10.1136/ard.2009.109884.
19. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, et al. Hyperuricemia Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients. Is It an Association or an Inflammatory Marker? A Cross-Sectional Observational Study. *Open Access Rheumatol.* 2021 Oct 5;13:305-14. doi: 10.2147/OARRR.S331488.
20. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
21. Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Hagos Y, et al. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 Jul;287(1):F124-38. doi: 10.1152/ajprenal.00029.2004.
22. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J.* 1973 Feb 24;1(5851):449-51. doi: 10.1136/bmj.1.5851.449.
23. Gordon TP, Ahern MJ, Reid C, et al. Studies on the interaction of rheumatoid factor with monosodium urate crystals and case report of coexistent tophaceous gout and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1985 Jun;44(6):384-9. doi: 10.1136/ard.44.6.384.
24. Scott JT. Gout. *Ann Rheum Dis.* 1983 Aug;42 Suppl 1(Suppl 1):16-8. doi: 10.1136/ard.42.suppl_1.16.
25. Turner RA, Counts GB, Treadway WJ, et al. Rheumatoid factor and monosodium urate crystalneutrophil interactions in gouty inflammation. *Inflammation.* 1981 Dec;5(4):353-61. doi: 10.1007/BF00911099.
26. Kozin F, McCarty DJ. Rheumatoid factors in the serum of gouty patients. *Arthritis Rheum.* 1977 Nov-Dec;20(8):1559-60. doi: 10.1002/art.1780200823.
27. Rizzoli AJ, Trujeque L, Bankhurst AD. The coexistence of gout and rheumatoid arthritis: case reports and a review of the literature. *J Rheumatol.* 1980 May-Jun;7(3):316-24.
28. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, et al. Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. *Int J Clin Rheumatol.* 2013 Aug;8(4):433-7. doi: 10.2217/ijr.13.45.
29. Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation.* 2002 Jul;9(3):161-75. doi: 10.1038/sj.mn.7800136.
30. Vorbach C, Harrison R, Capecchi MR. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2003 Sep;24(9):512-7. doi: 10.1016/s1471-4906(03)00237-0.
31. Gersch C, Pali SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008 Aug;27(8):967-78. doi: 10.1080/15257770802257952.
32. Ramirez J, Cacete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Jul;17(7):727-32. doi: 10.1080/14740338.2018.1486819. Epub 2018 Jun 14.
33. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jun;43 Suppl 3:iii2-iii9. doi: 10.1093/rheumatology/keh201.
34. Kondo Y, Suzuki K, Inoue Y, et al. Significant association between joint ultrasonographic parameters and synovial inflammatory factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jan 10;21(1):14. doi: 10.1186/s13075-018-1802-x.
35. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Sep;55(6):432-42. doi: 10.1080/10408363.2018.1488805.
36. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(1):60-77. (In Russ.)].
37. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018 Aug;38(8):1363-83. doi: 10.1007/s00296-018-4041-1.
38. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, et al. A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1533-42. doi: 10.1002/art.41699.
39. Jeria-Navarro S, Gomez-Gomez A, Park HS, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gouty arthritis: A case series and review of the literature. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan 12;9:1089993. doi: 10.3389/fmed.2022.1089993.
40. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Alonso-Ruiz A, et al. SAT0367 Low-Dose Anakinra is Effective for the Prophylaxis of Acute Episodes of Inflammation In Severe Tophaceous Gout. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A707-A708.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.04.2023/22.05.2023/25.05.2023

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 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.

Черемушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>
Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-6862-2645>
Алексеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы у пациентов с ревматоидным артритом

Бобкова А.О.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель лечения ревматоидного артрита (РА) – достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Для лечения РА применяется широкий спектр базисных противовоспалительных препаратов, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (иЯК). Однако даже при использовании ГИБП и иЯК цели терапии РА удается добиться лишь у 40–60% пациентов. Недостаточный ответ на ГИБП и иЯК требует переключения пациентов на другие препараты как из одной группы, например ингибиторов фактора некроза опухоли α , так и на препараты с другим механизмом действия. Необходимость изменения терапии может быть связана с ее неэффективностью вследствие различных иммунных, генетических и эпигенетических механизмов, с развитием неблагоприятных реакций, а также с коморбидной патологией. До настоящего времени не определены предикторы, позволяющие однозначно прогнозировать эффективность того или иного класса ГИБП и иЯК, а также оценивать необходимость и стратегию смены терапии.

В обзоре рассмотрены эффективность различных классов ГИБП и иЯК при РА, частота и факторы риска, ассоциированные с необходимостью переключения пациентов на другие препараты, роль хемокинов как перспективных маркеров ответа на лечение РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы ЯК; смена терапии; факторы риска; хемокины.

Контакты: Анастасия Олеговна Бобкова; nasta07041@gmail.com

Для ссылки: Бобкова АО, Лиля АМ. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023;17(3):82–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88

Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis

Bobkova A.O.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

The goal of treatment of rheumatoid arthritis (RA) is to achieve remission or low disease activity. A wide range of disease-modifying antirheumatic drugs is used for the treatment of RA, including biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKi). However, even with the use of bDMARDs and JAKi, this goal can be achieved only in 40–60% of patients. Insufficient response to bDMARDs and JAKi is the reason for switching to other drugs from the same group, such as tumor necrosis factor- α inhibitors, and to drugs with a different mechanism of action. The need to change therapy may be associated with its ineffectiveness due to various immune, genetic and epigenetic mechanisms, with the development of adverse reactions, as well as with comorbid pathology. To date, there is no certain predictors of effectiveness of a particular bDMARDs and JAKi and of the need and strategy for changing the therapy.

The review considers the effectiveness of various classes of bDMARDs and JAKi in RA, the frequency and risk factors associated with the need to switch patients to other drugs, the role of chemokines as promising markers of response to RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological disease-modifying antirheumatic drugs; JAK inhibitors; switching; risk factors; chemokines.

Contact: Anastasia Olegovna Bobkova; nasta07041@gmail.com

For reference: Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):82–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней ин-

валидации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Популяция больных РА очень гетерогенна, при этом клинический фенотип заболевания зависит от ряда генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов

(курение, изменение микробиома полости рта и кишечника, метаболические нарушения, условия жизни, коморбидные заболевания и др.). В патологический процесс при РА вовлекаются внутриклеточные сигнальные пути, активация которых индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6 и др. [3]. Индивидуальные вариации молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, могут определять различный ответ пациентов на патогенетическую терапию, особенно при использовании таргетных препаратов.

В последние десятилетия в фармакотерапии РА достигнуты большие успехи благодаря внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK), которые позволяют воздействовать на конкретные молекулярные или клеточные мишени, непосредственно участвующие в патогенезе заболевания [3, 4]. К ГИБП, используемым для терапии РА, относятся ингибиторы ФНО α (иФНО α) – адалимумаб (АДА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и инфликсимаб (ИНФ); блокатор костимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт (АБЦ); ингибитор рецептора CD20 – ритуксимаб (РТМ); ингибитор рецептора ИЛ6 (иИЛ6Р) – тоцилизумаб (ТЦЗ), левилимаб, сарилумаб; ингибитор ИЛ6 – олокизумаб, а также три иJAK – тофацитиниб (ТОФА), барицитиниб и упадацитиниб [5].

Цель лечения РА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания (НАЗ) в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T) [6–8]. Однако в реальной практике это возможно далеко не у всех пациентов с РА. По данным К. Лаурег и соавт. [9], которые провели анализ 19 регистров больных РА, получавших ГИБП и иJAK (всего 31 846 курсов), ремиссия/НАЗ по CDAI (Clinical Disease Activity Index) при использовании иФНО α зарегистрирована у 16/54% больных, ингибиторов костимуляции – у 12/50%, иИЛ6Р – у 16/55%, иJAK – у 15/56%. Согласно результатам метаанализа 31 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ, n=82 450), ремиссии по DAS28 при РА после 12 и 24 мес терапии достигают в среднем соответственно 21,5 и 23,5% пациентов [10]. По данным голландского регистра DREAM, включившего 2220 больных РА, получавших ГИБП, ремиссия по DAS28 была зафиксирована у 27%, НАЗ – у 34%, при этом ремиссия по жестким критериям ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Boolean отмечалась лишь у 6% пациентов [11]. Аналогичные данные были получены D.A. Pappas и соавт. [12] при анализе американского регистра CORRONA (n=4816). Через 1 год после начала наблюдения ремиссия по CDAI отмечена у 17,6%, НАЗ – у 39,9% пациентов, получавших иФНО α , и у 16,3 и 41,6% пациентов соответственно, использовавших ГИБП с другим механизмом действия.

Приведенные данные показывают, что многие пациенты с РА, которым были назначены ГИБП или иJAK, не достигают цели лечения и нуждаются в изменении терапии. Этот факт хорошо иллюстрируют данные британского регистра: из 22 934 пациентов с РА, начавших лечение ГИБП/иJAK, 10 823 был назначен другой препарат из той же группы (второй ряд), 5056 – препараты третьего ряда, 2128 – четвертого, 767 – пятого и 292 – шестого. Наиболее часто ис-

пользуемыми препаратами первого ряда были иФНО α . Ремиссии и НАЗ по DAS28 в дебюте терапии удалось достичь в 17 и 29% случаев, после первого переключения – в 13 и 23%, с третьего по шестое – в 8–13% и 17–22% соответственно [13]. В когортном исследовании К. Thomas и соавт. [14], наблюдавших 1317 пациентов с РА в течение как минимум 12 мес, смена ГИБП потребовалась в 22% случаев. В целом, по данным А. Rubbert-Roth и соавт. [4], примерно 30–40% пациентов с РА, получавших иФНО α в течение 2 лет, были вынуждены переходить на другую терапию из-за первичного/вторичного отсутствия ответа или развития неблагоприятных реакций (НР).

Изменение терапии: разные стратегии

До настоящего времени выбор препарата первой линии для лечения РА и последующего изменения терапии во многом носит эмпирический характер [15]. Для продолжения терапии после первого неудачного применения иФНО α (исторически именно эти препараты относятся к первой линии ГИБП) существует *два основных подхода: переход на другой иФНО α внутри одной группы, т. е. переключение (cycling), или назначение препарата с другим механизмом действия – замена (swapping)* [16]. Рекомендации EULAR не включают эти определения и не указывают на предпочтительное использование какой-либо конкретной стратегии, предполагая, что все риски последующего лечения будут тщательно взвешены перед переключением [7]. Однако в случае неэффективности двух иФНО α рекомендуется назначить препарат с другим механизмом действия [7].

В ряде исследований было показано, что у стратегии замены может быть некоторое преимущество по сравнению с переходом на второй иФНО α у пациентов, которые не отвечают на исходную терапию препаратом данной группы [17]. Так, Y.H. Lee и S.C. Bae [18] недавно проанализировали сравнительную эффективность и безопасность различных терапевтических стратегий, доступных для пациентов с РА, адекватно не отвечающих на терапию иФНО α . Было установлено, что использование ТЦЗ в качестве ГИБП второй линии наиболее часто позволяет добиваться раннего хорошего ответа и имеет приемлемый профиль безопасности. Интересные данные были представлены в РКИ EXCELERATE, в котором сравнивались два иФНО α (ЦЗП и АДА) после неудачной терапии метотрексатом (МТ). Частота ответа по ACR20 через 12 нед была сопоставима: 71 и 69%. Не ответивших на терапию пациентов переводили на другой иФНО α , и частота ответа по ACR20 была значительно ниже, чем исходная: 44% при переключении с АДА на ЦЗП и 40% при переключении с ЦЗП на АДА [19].

К сожалению, в значительной части случаев наблюдается недостаточный ответ при использовании нескольких ГИБП или иJAK. В настоящее время пациентов, у которых активность заболевания не удается контролировать, несмотря на применение двух или более ГИБП с различными механизмами действия или иJAK, выделяют в особую группу труднолечимого РА – D2T RA (difficult to treat RA) [20]. Для разработки оптимальной тактики ведения таких пациентов могут представлять интерес следующие вопросы: в чем причина терапевтических неудач; какие механизмы участвуют в формировании неэффективности; существуют ли предикторы неэффективности терапии; какими должны быть тактика и стратегия смены ГИБП/иJAK?

Факторы риска неэффективности ГИБП/иЯК

Все причины, приводящие к формированию резистентности, принято делить на факторы, потенциально влияющие на воспалительную активность, и факторы, определяющие сохранение симптомов, напрямую не связанных с воспалительной активностью. Наличие этих факторов требует различных терапевтических подходов [21]. Воспалительная активность может сохраняться из-за лекарственной резистентности, которой способствуют курение, употребление алкоголя, ожирение и особенности иммунологического ответа (включая формирование противолечательных антител) [22]. Кроме того, воспалительная активность может сохраняться при невозможности проведения адекватной терапии вследствие НР или противопоказаний, связанных с коморбидными заболеваниями, а также из-за низкой комплаентности пациентов [23]. При оценке статуса больного большое значение могут иметь ожирение, остеоартрит и фибромиалгия, а также депрессия и тревога, которые вносят свой вклад в клиническую картину заболевания, приводя к завышенной оценке его активности [24–26].

По данным N.M.T. Roodenrijs и соавт. [21], более низкий социальный статус пациентов (в том числе низкий уровень образования) на момент начала РА независимо был связан с потребностью в изменении терапии. Также независимо и статистически значимо связаны с формированием недостаточного ответа на ГИБП НР, коморбидные заболевания, некомплаентность и расхождения в желании менять лечение между пациентом и ревматологом (предложение интенсифицировать лечение было сделано в 37 и 6% случаев соответственно). У пациентов с недостаточным ответом на лечение значимо чаще встречались фибромиалгия, депрессия и тревожность. В исследовании KURAMA пациенты, соответствующие критериям D2T РА, изначально имели значительно более высокий уровень ревматоидного фактора (РФ), более высокую активность заболевания, более выраженное нарушение функции и более высокую распространенность легочных и неврологических заболеваний, чем пациенты с хорошим ответом на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [27]. Международный опрос 410 врачей показал, что среди коморбидных заболеваний, влияющих на развитие D2T РА, эксперты-ревматологи выделяют сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, злокачественные новообразования, сахарный диабет, остеопороз, болевой синдром, болезни легких и почек, депрессию, ожирение, патологию желудочно-кишечного тракта и остеоартрит [28]. Согласно британскому реестру ГИБП, к факторам, определяющим необходимость многократной смены терапии, можно отнести женский пол, высокую активность РА в дебюте, курение, ожирение и низкий социальный статус [29]. Недавно опубликованный Y. Khader и соавт. [30] систематический обзор и метаанализ показал, что пожилой возраст, женский пол, курение, ожирение, плохой функциональный статус, высокая активность заболевания и повышенная СОЭ снижают вероятность достижения ремиссии при использовании ГИБП у больных РА.

R. Watanabe и соавт. [20] были выделены следующие факторы, способствующие формированию D2T РА: высокая исходная активность, серопозитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, возрастная патология (переломы, саркопения, клеточное/иммунное старение, когнитивные нарушения), злокачественные опухоли

в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни почек, патология печени и фибромиалгия, пародонтит, инфекционные заболевания и тромбоз в анамнезе, ожирение, а также несоблюдение режима лечения и курение. Однако было отмечено, что эти факторы могут различаться в зависимости от пола, страны и расы.

Механизмы, лежащие в основе неэффективности

Развитие РА связано с гетерогенными клеточными и иммунными механизмами [31]. Так, описаны четыре морфологических вида изменений синовиальной ткани при РА: лимфоидный, миелоидный, малоиммунный и фиброидный, каждый из которых характеризуется уникальной экспрессией генов [32].

При *лимфоидном* варианте преимущественно экспрессируются гены, связанные с активацией и дифференцировкой В- и Т-лимфоцитов, продукцией иммуноглобулинов и сигнализацией цитокинов (JAK/STAT), активно представлены антигены CD19, CD20, CD38, CXCL13. Преобладание лимфоцитарной реакции может способствовать прогрессированию синовита и определять плохой ответ на иФНОα [32].

При *миелоидном* варианте преобладает экспрессия генов, связанных с пролиферацией миелоидных клеток, их хемотаксисом, синтезом иФНОα и ИЛ1β, сигнализацией Toll- и NOD-подобных рецепторов, Fc-опосредованным фагоцитозом. Происходит активация генов ядерного пути (NF-κB), секреция воспалительных хемокинов CC (CCL) 2 и ИЛ8. В синовии преобладают активные макрофаги (M1), и в этом случае можно ожидать лучший ответ на иФНОα [32].

Малоиммунная синовиальная ткань главным образом экспрессирует ген ИЛ6 и компоненты его рецептора — ИЛ6R, ИЛ6ST/gp130 и STAT3. Этот вариант синовии характеризуется низкой выраженностью воспаления и накоплением противовоспалительных макрофагов (M2), что коррелирует с плохим ответом на иФНОα и анти-В-клеточные препараты [32].

В *фиброидной* синовиальной ткани преимущественно экспрессируются гены, участвующие в регуляции фибробластоподобных синовиоцитов, остеокластов и остеобластов: гены трансформирующего фактора роста, сосудистого эндотелиального фактора роста и костного морфогенетического пептида (BMP). Помимо этого, отмечается значительная экспрессия генов Wnt-пути при низкой активности многих процессов иммунной системы, обусловленных В-клетками, иммуноглобулинами, миелоидными клетками, врожденного иммунного ответа (включая сигнализацию NOD-подобных рецепторов) и хемотаксических процессов. Этот фенотип синовита при РА может ассоциироваться с плохим ответом на иФНОα [32].

Целесообразность оценки фенотипа РА в зависимости от клеточного состава синовии для выбора ГИБП была продемонстрирована в РКИ R4RA, в котором сравнивалась эффективность РТМ и ТЦЗ у 164 больных РА в зависимости от клеточного состава синовиальной оболочки. Низкое содержание В-лимфоцитов (подтвержденное гистологически и с использованием РНК-секвенирования) ассоциировалось со значимо лучшим эффектом ТЦЗ [33].

На эффективность ГИБП могут влиять также индивидуальные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы. Так, высокое содержание моноцитов, экспрессирующих рецептор ФНОα, соотносится с хорошим ответом

на иФНО α [34]. Вместе с тем большое число NK-клеток коррелировало с высокой эффективностью ТЦЗ [35]. Важную роль в ограничении аутоиммунного процесса играет повышение содержания Т-регуляторных клеток CD4⁺ FOXP3⁺ CD25 (Treg) [36]. Поэтому увеличение их числа ассоциируется с хорошим ответом на терапию и высокой вероятностью достижения ремиссии. Данный эффект продемонстрирован для ТЦЗ и АБЦ [37, 38].

Большое значение в формировании резистентности к ГИБП придается продукции В-клетками блокирующих антител. Их синтез наиболее часто (у 30–50% пациентов) отмечается при лечении химерными (ИНФ) и гуманизированными иФНО α (АДА, ЦЗП и ГЛМ) [39, 40]. Добавление к терапии МТ снижает образование антител к ГИБП и сопровождается лучшим клиническим ответом, что может быть связано с подавлением ранней активации Т- и В-клеток и дополнительным противовоспалительным эффектом самого МТ [4, 41].

Влияние генетических и эпигенетических факторов

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) могут быть расположены либо в регуляторных, либо в кодирующих областях генов, существенно изменяя экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и их рецепторов. Это может оказывать существенное влияние на действие ГИБП, мишенями которых являются данные молекулы. Например, более благоприятный ответ на лечение иФНО α был обнаружен у носителей полиморфизма rs28362491-94ins/del ATTG в промоторе NF- κ B1, в то время как у гомозиготных носителей Т-аллеля SNP rs187084-1486T>C в промоторе Toll-подобного рецептора 9 эффективность лечения была значительно ниже [42]. Рецептор Fc γ регулирует иммунные реакции посредством взаимодействия с антителами (включая ГИБП) и экспрессируется на всех иммунных клетках. Нуклеотидная замена rs396991-596 T>G в гене рецептора Fc γ V вызывает повышение аффинности к IgG и коррелирует с более сильным иммунологическим ответом и большей эффективностью РТМ, а носители генотипа с более низкой аффинностью лучше реагировали на ТЦЗ [43].

Посттрансляционные модификации ДНК могут увеличивать доступность для факторов транскрипции. Например, метилирование ДНК в сайтах CpG приводит к подавлению экспрессии ряда генов [44]. Еще один вариант регуляции экспрессии генов – влияние микроРНК, коротких одноцепочечных молекул, которые комплементарно связываются с участками мРНК и блокируют их трансляцию путем расщепления комплекса микроРНК и мРНК. Поэтому экспрессия микроРНК может способствовать изменению эффективности ГИБП. Так, у пациентов с неэффективностью нескольких ГИБП была выявлена экспрессия микроРНК23а, 24-2 и 27а [45].

Хемокины

Одним из перспективных биомаркеров ответа на БПВП являются хемокины – хемотаксические цитокины, регулирующие миграцию иммунных клеток при физиологических и патологических процессах [46]. Большинство хемокинов секретируется во внеклеточное пространство, где они реализуют свою функцию путем связывания со специфическими хемокиновыми рецепторами. Важно, что хемокиновые ре-

цепторы обладают разной специфичностью: например CXCR4 связывает только CXCL12, тогда как CCR1 может взаимодействовать с шестью различными лигандами [46].

Хемокины способствуют развитию и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток. Так, взаимодействие CXCL12 с соответствующим рецептором (CXCR4) необходимо для нормального развития множества линий иммунных клеток, включая В-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки и плазмоцитоподобные дендритные клетки [47]. Таким образом, хемокины и их рецепторы выполняют важнейшую функцию в координации неспецифических и адаптивных иммунных реакций. Дисбаланс в системе хемокинов может привести к нарушению иммунореактивности с возникновением аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, в том числе к развитию хронического воспаления у пациентов с РА [47]. Многочисленные исследования показали, что в сыворотке крови, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами повышена концентрация многих хемокинов: CXCL5 (CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL12, CXCL13 и CXCL16), CCL2 (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25). Участие хемокинов в патогенезе РА связано с привлечением нейтрофилов (CXCL1, CXCL2, CXCL5 и CXCL8) [48], цитотоксических Т-лимфоцитов (CXCL10) [49] и В-лимфоцитов (CXCL13) [50].

Можно выделить основные направления иммунных процессов, ассоциированные с хемокинами. Так, ось CXCL12/CXCR4 способствует миграции моноцитов, повышению синтеза матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 и ММП13 в хондроцитах человека, ангиогенезу [51]. Оси CCL20/CCR6, CXCL12/CXCR4 и CXCL13/CXCR5 регулируют миграцию В-лимфоцитов в синовиальную жидкость больных РА [52]. Инфильтрация синовиальных дендритными клетками и Т-клетками частично связана с CCL21 и его рецептором CCR7 [53]. В периферической крови, синовиальной жидкости и воспаленной синовиальной ткани больных РА была обнаружена подгруппа Т-хелперных клеток, экспрессирующих CCR6 [54]. CCL20, секретируемый фибробластоподобными синовиоцитами и остеобластами, способствует миграции Th17-клеток в синовиальную оболочку, индуцируя аутоиммунное повреждение сустава [3].

В серии исследований антагонистов рецепторов и/или нейтрализующих антител против хемокинов, включая CCR1, CCR5, CXCR4, CXCR7, CCL19, CXCL10, CXCL12 и CXCL13, было показано, что эти субстанции потенциально могут рассматриваться как фармакологические мишени при лечении РА [32, 47]. Так, у пациентов с РА, получавших ИНФ, ЭТЦ и ТЦЗ, наблюдалось значительное снижение уровня CCL20 в сыворотке крови [54]. Также сообщалось, что уровень CXCL13 и CCL19 снижался под действием РТМ, благодаря чему определение этих хемокинов может стать перспективным прогностическим тестом для оценки ответа на терапию данным препаратом [47, 51]. Аналогично уровень CCL2 и CCL3 существенно снижался на фоне терапии ТЦЗ [49]. Уровни CXCL10, CCL2 и CCL4 значительно снижались при использовании ИНФ наряду с уменьшением экспрессии хемокиновых рецепторов CCR2 и CXCR1 на Т-лимфоцитах [49]. У пациентов с РА, ответивших на иФНО α , исходный уровень CXCL10 и CXCL13 в сыворотке крови был выше, чем после терапии [55]. ТОФА вызывал значительное уменьшение экспрессии мРНК CCL2, CXCL10 и CXCL13 [49, 50].

З а к л ю ч е н и е

Среди факторов, определяющих недостаточную эффективность БПВП при РА, следует выделить те, которые поддаются коррекции (курение, ожирение, низкая комплаентность, фибромиалгия, психоэмоциональные нарушения), и те, которые трудно изменить (например, необратимые структурные повреждения). Вместе с тем до настоящего времени нет однозначного мнения о том, какие именно ГИБП или иЯК следует использовать при смене терапии у пациентов с Д2Т РА. Имеются данные о преимуществе перехода на иИЛ6 и иЯК [56, 57]. При этом важен комплексный подход, включающий не только базисную терапию, но и адекватное обезболивание, коррекцию дисфункции ноцицептивной си-

стемы и психоэмоциональных нарушений, нефармакологические методы и медицинскую реабилитацию.

В последние годы появляются сообщения о возможности выбора оптимальной стратегии лечения РА ГИБП/иЯК с использованием различных технологических платформ, таких как машинное обучение и мультиомный анализ. Необходимы дальнейшие исследования факторов риска и стратегий лечения Д2Т РА с привлечением геномной информации, омических технологий и др. [58]. И поскольку у пациентов в стадии ремиссии качество жизни, функциональные и структурные показатели значительно лучше, чем у пациентов с НАЗ, основной целью лечения РА должна быть именно ремиссия заболевания [59].

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

1. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
3. Salomon-Escoto K, Kay J. The "Treat to Target" Approach to Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):487-504. doi: 10.1016/j.rdc.2019.06.001. Epub 2019 Aug 9.
4. Rubbert-Roth A, Szaby MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019 Dec;18(12):102398. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102398. Epub 2019 Oct 19.
5. Smolen JS. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10th Anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):477-85. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001. Epub 2019 Aug 16.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
7. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
8. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857.
9. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct;81(10):1358-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15.
10. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727-38. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.
11. De Punder YM, Franssen J, Kievit W, et al. The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1610-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes078. Epub 2012 Apr 26.
12. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209. Epub 2020 Jul 21.
13. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, et al. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4678-86. doi: 10.1093/rheumatology/keac190.
14. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 28;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132. eCollection 2020.
15. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427-37. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):427-37. (In Russ.)].
16. Taylor PC, Matucci Cerinic M, Alten R, et al. Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: optimising treatment outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Aug 16;14:1759720X221114101. doi: 10.1177/1759720X221114101. eCollection 2022.
17. Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):305-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2.
18. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov;19(11):1103-11. doi: 10.1111/1756-185X.12822. Epub 2015 Dec 22.
19. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2763-74. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8. Epub 2016 Nov 15.
20. Watanabe R, Okano T, Gon T, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 24;9:1049875. doi: 10.3389/fmed.2022.1049875. eCollection 2022.
21. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welting PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778-88. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

22. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):966-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212862. Epub 2018 Mar 27.
23. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
24. Ruiz-Medrano E, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. The effect of concomitant hand osteoarthritis on pain and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2709-16. doi: 10.1007/s10067-019-04574-6. Epub 2019 May 10.
25. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001511. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001511.
26. Machin AR, Babatunde O, Haththotuwa R, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1471-82. doi: 10.1007/s10067-019-04900-y. Epub 2020 Jan 2.
27. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2022 Mar;45(1):35-44. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383. Epub 2021 May 25.
28. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Whole EULAR Task Force on development of EULAR recommendations for the comprehensive management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1705-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213687. Epub 2018 Sep 7.
29. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al. BSRBR-RA Contributors Group. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1405-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378. Epub 2018 Jul 6.
30. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3615-27. doi: 10.1007/s10067-022-06307-8. Epub 2022 Aug 16.
31. Zhao J, Guo S, Schrodi SJ, He D. Molecular and Cellular Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Clinical Implications. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122. eCollection 2021.
32. Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R90. doi: 10.1186/ar4555. Epub 2014 Apr 30.
33. Humby F, Durez P, Buch MH, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responders with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):305-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2.
34. Meusch U, Krasselt M, Rossol M, et al. In vitro response pattern of monocytes after tmTNF reverse signaling predicts response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *J Transl Med*. 2015 Aug 7;13:256. doi: 10.1186/s12967-015-0620-z.
35. Daifen CI, Gailhac S, Audo R, et al. High levels of natural killer cells are associated with response to tocilizumab in patients with severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):601-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu363. Epub 2014 Sep 16.
36. Jiang Q, Yang G, Liu Q, et al. Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Apr 1;12:626193. doi: 10.3389/fimmu.2021.626193. eCollection 2021.
37. Nakachi S, Sumitomo S, Tsuchida Y, et al. Interleukin-10-producing LAG3+ regulatory T cells are associated with disease activity and abatacept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 16;19(1):97. doi: 10.1186/s13075-017-1309-x.
38. Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, et al. Peripheral blood CD4(+)CD25(+)CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 21;17(1):10. doi: 10.1186/s13075-015-0526-4.
39. Mok CC, Tsai WC, Chen DY, Wei JC. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(2):201-11. doi: 10.1517/14712598.2016.1118457. Epub 2015 Dec 2.
40. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Oct;10(10):612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123. Epub 2014 Aug 12.
41. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):301-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004. Epub 2018 Aug 3.
42. Gebura K, Swierkot J, Wysoczanska B, et al. Polymorphisms within Genes Involved in Regulation of the NF- κ B Pathway in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 4;18(7):1432. doi: 10.3390/ijms18071432.
43. Jimenez Morales A, Maldonado-Montoro M, Martinez de la Plata JE, et al. FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2019 Apr;59(4):517-31. doi: 10.1002/jcph.1341. Epub 2018 Nov 20.
44. Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, van Roon J, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3552-66. doi: 10.1093/rheumatology/keac114.
45. Wang J, Yan S, Yang J, et al. Non-coding RNAs in Rheumatoid Arthritis: From Bench to Bedside. *Front Immunol*. 2020 Jan 28;10:3129. doi: 10.3389/fimmu.2019.03129. eCollection 2019.
46. Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Jan 29;7(5):a016303. doi: 10.1101/cshperspect.a016303.
47. Elemam NM, Hannawi S, Maghazachi AA. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Rheumatoid Arthritis. *Immunotargets Ther*. 2020 Mar 9;9:43-56. doi: 10.2147/ITT.S243636. eCollection 2020.
48. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Luster AD. Targeting the Chemokine System in Rheumatoid Arthritis and Vasculitis. *JMA J*. 2020 Jul 15;3(3):182-92. doi: 10.31662/jmaj.2020-0019. Epub 2020 Jul 13.
49. Lee JH, Kim B, Jin WJ, et al. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jul 19;19(1):163. doi: 10.1186/s13075-017-1353-6.
50. Pan Z, Zhu T, Liu Y, Zhang N. Role of the CXCL13/CXCR5 Axis in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022 Mar 4;13:850998. doi: 10.3389/fimmu.2022.850998. eCollection 2022.
51. Murayama MA, Shimizu J, Miyabe C, et al. Chemokines and chemokine receptors as promising targets in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023 Feb 13;14:1100869. doi: 10.3389/fimmu.2023.1100869. eCollection 2023.
52. Rempenault C, Mielle J, Schreiber K, et al. CXCR5/CXCL13 pathway, a key driver for migration of regulatory B10 cells, is defective in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):2185-96. doi: 10.1093/rheumatology/keab639.
53. Van Raemdonck K, Umar S, Palasiewicz K, et al. CCL21/CCR7 signaling in macrophages promotes joint inflammation and Th17-mediated osteoclast formation in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(7):1387-99. doi: 10.1007/s00018-019-03235-w. Epub 2019 Jul 24.
54. Lee AY, Körner H. CCR6 and CCL20: emerging players in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol*. 2014 Apr;

- 92(4):354-8. doi: 10.1038/icb.2013.97.
Epub 2014 Jan 7.
55. Zhang G, Liu HB, Zhou L, et al. CCL3 participates in the development of rheumatoid arthritis by activating AKT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Oct;22(20):6625-32. doi: 10.26355/eurev_201810_16137.
56. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):134. doi: 10.1038/s41598-021-04075-0.
57. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022 Nov;42(11):1947-54. doi: 10.1007/s00296-022-05124-1. Epub 2022 Apr 11.
58. Saevarsdottir S, Stefansdottir L, Sulem P, et al. Multiomics analysis of rheumatoid arthritis yields sequence variants that have large effects on risk of the seropositive subset. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug;81(8):1085-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221754. Epub 2022 Apr 25.
59. Nikiphorou E, Norton SJ, Carpenter L, et al. Remission vs low disease activity: function, quality of life and structural outcomes in the Early Rheumatoid Arthritis Study and Network. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1; 59(6):1272-80. doi: 10.1093/rheumatology/kez461.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.04.2023/19.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» FURS-2022-008 (государственное задание № 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 article was prepared within basic scientific topic “Development of a personalized treatment program for refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Creation and approbation of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to disease-modifying antirheumatic drugs” FURS-2022-008 (state order № 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.

Бобкова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита

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

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

Глюкокортикоиды (ГК) — одно из наиболее часто применяемых средств для лечения ревматоидного артрита (РА), эффективность которого не подлежит сомнению. В обзоре рассмотрены современные данные литературы о безопасности применения ГК, а также наиболее частые неблагоприятные явления, связанные с такой терапией. Большинство авторов указывают на повышение риска развития осложнений при увеличении суточной дозы и/или продолжительности лечения ГК. В то же время безопасная доза ГК не определена. Вероятно, оптимальной тактикой является подбор индивидуальной дозы ГК в каждом отдельном случае с учетом активности РА и спектра коморбидных состояний. При этом следует использовать минимальные эффективные дозы и короткие курсы ГК, проводить регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления неблагоприятных явлений.

Ключевые слова: глюкокортикоиды; ревматоидный артрит; метилпреднизолон; беременность; осложнения; нежелательные явления; остеопороз; смертность.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2023;17(3):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-89-95

Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis

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

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

Glucocorticoids (GCs) are one of the most commonly used drugs for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the effectiveness of which is beyond doubt. The review considers current literature data on the safety of GCs use, as well as the most common adverse events associated with such therapy. Most authors point to an increased risk of complications with an increase in the daily dose and/or duration of GCs treatment. At the same time, a safe dose of GCs has not been determined. Probably, the optimal tactic is the selection of an individual dose of GCs in each individual case, taking into account the activity of RA and the spectrum of comorbid conditions. In this case, the minimum effective doses and short courses of GCs should be used, regular monitoring of clinical and laboratory parameters should be carried out in order to detect adverse events early.

Keywords: glucocorticoids; rheumatoid arthritis; methylprednisolone; pregnancy; complications; adverse events; osteoporosis; mortality.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-89-95

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в ревматологии с 1949 г., когда американский врач Филипп Хенч сообщил о выраженном клиническом эффекте «субстанции Е» у большой ревматоидным артритом (РА) [1]. Несмотря на появление инновационных методов лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ГК по-прежнему используются в современных стратегиях лечения РА с целью быстрого подавления активности заболевания и создания терапевтического «моста» с медленно нарастающим эффектом базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При выборе тактики лечения предпочтение отдается схемам с минимальными эффективными дозами ГК и дальнейшим их снижением до полной отмены, если имеется клиническая возможность [2]. В организме синтетические ГК связываются с внутриклеточными стероидными рецепторами и регулируют

экспрессию широкого спектра генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Сложный механизм действия ГК, включающий влияние на различные метаболические пути организма, обуславливает широкий спектр нежелательных явлений (НЯ).

Сердечно-сосудистые НЯ

По данным литературы, у пациентов, получающих ГК, нередко встречаются НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 1). Так, некоторые авторы сообщают о повышенном риске сердечно-сосудистых событий у пациентов, использующих ГК в любых дозах (скорректированное отношение рисков, СОР 1,02–4,98; 95% доверительный интервал, ДИ 1,00–6,03) [3–5]. А.М. van Sijl и соавт. [6] указывают на необходимость оценивать вероятность НЯ с учетом активности

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

РА, которая также может быть независимым фактором риска. Авторы не сообщали об увеличении частоты сердечно-сосудистых событий для любой указанной продолжительности применения или кумулятивной дозы ГК. При изолированной оценке частоты возникновения артериальной гипертензии (АГ) в большинстве работ отмечается негативное влияние ГК, в частности повышенный риск увеличения артериального давления у пациентов с АГ либо возникновение последней de novo [3–12]. Т.Ф. Mebrahtu и соавт. [11] выявили связь риска развития АГ с любыми кумулятивными дозами ГК (COP 1,11–1,39; 95% ДИ 1,03–1,48), кроме тех схем лечения, в которых суточная доза не превышала 7,5 мг. По данным R.E. Costello и соавт. [12], повышенный риск АГ сохранялся только в отношении суточных доз $\geq 7,5$ мг и кумулятивных доз 5000–9900 мг. Напротив, авторы других исследований не наблюдали увеличения риска развития АГ на фоне применения ГК как в целом, так и различных кумулятивных доз [3], а также при ежедневном приеме ГК по сравнению с альтернирующей схемой [7].

Остеопороз и остеопоротические переломы

Глюкокортикоидный остеопороз (ОП) – самая частая форма вторичного ОП, связанного с приемом лекарственных препаратов [13, 14]. Пациенты любого возраста и пола, длительно (>3 мес) принимающие ГК, относятся к группе высокого риска развития ОП и переломов [7–9, 15, 16]. По данным некоторых исследователей, повышенный риск наблюдался только при назначении высоких суточных или кумулятивных доз ГК, независимо от тактики лечения (ежедневный прием или альтернирующая схема) [7, 8]. Однако S. Abtahi и соавт. [15] отметили повышенный риск развития остеопоротических НЯ при использовании ГК в низких дозах (2,5 мг/сут). В другом исследовании сообщалось о риске при длительном применении ГК (>3 мес) вне связи с суточной дозой [9].

Инфекционные НЯ

Иммуносупрессивное действие ГК (подавление активности нейтрофилов и моноцитов, клеточных иммунологических реакций, лимфопения) приводит к повышенной восприимчивости к ин-

Таблица 1. Риск сердечно-сосудистых НЯ у больных РА при лечении ГК (данные наблюдательных исследований)
Table 1. Risk of cardiovascular adverse events in RA patients treated with GCs (data from observational studies)

Источник	Схема применения ГК	COP (95% ДИ)
Сердечно-сосудистые НЯ в целом		
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	1,28 (1,07; 1,52)
	Применение в прошлом	1,09 (0,98; 1,21)
	Текущее применение	1,31 (1,05; 1,64)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	1,35 (1,06; 1,72)
$\geq 700 < 3500$ мг	1,03 (0,80; 1,32)	
$\geq 3500 < 7000$ мг	1,56 (1,14; 2,14)	
≥ 7000 мг	1,60 (1,13; 2,28)	
M. Pujades-Rodriguez и соавт., 2020 [4]	Применение в целом	1,63 (1,52; 1,73)
	Текущее применение	2,11 (1,98; 2,25)
	Текущее применение в дозе:	
	1–4,9 мг/сут	1,84 (1,62; 2,10)
	5,0–14,9 мг/сут	2,00 (1,85; 2,15)
	15,0–24,9 мг/сут	2,79 (2,21; 3,51)
	≥ 25 мг/сут	4,98 (4,11; 6,03)
	Кумулятивная доза:	
	1–959,9 мг	1,47 (1,34; 1,61)
	960–3054,9 мг	1,52 (1,36; 1,68)
3055–7299,9 мг	1,72 (1,55; 1,19)	
≥ 7300 мг	1,80 (1,65; 1,97)	
J.A. Avina-Zubieta и соавт., 2013 [5]	Текущее применение	1,68 (1,14; 2,47)
	Текущее применение в средней дозе 5 мг/сут	1,14 (1,05; 1,24)
	Кумулятивная доза, равная 1 г	1,06 (1,02; 1,10)
A.M. van Sijl и соавт., 2014 [6]	Применение когда-либо	0,89 (0,26; 3,09)
	Недавнее (<1 года назад) применение	1,11 (0,27; 4,53)
	Текущее применение	1,34 (0,31; 5,88)
	Длительность применения:	
	≤ 5 лет	0,71 (0,15; 3,27)
	>5 лет	1,48 (0,21; 10,45)
Кумулятивная доза:		
≤ 10 г	0,42 (0,05; 3,30)	
>10 г	1,80 (0,37; 8,74)	
G. Ozen и соавт., 2021 [9]	Применение когда-либо	1,15 (1,11; 1,19)
	Применение в дозе:	
	<7,5 мг/сут <3 мес	0,90 (0,40; 2,01)
	<7,5 мг/сут 3 мес	0,90 (0,40; 2,01)
	$\geq 7,5$ мг/сут <3 мес	1,18 (0,63; 2,20)
$\geq 7,5$ мг/сут >3 мес	1,47 (1,26; 1,71)	
A.J. Oson и соавт., 2021 [10]	Применение в дозе:	
	1 – <5 мг/сут	1,94 (0,55; 1,59)
	≥ 5 –9 мг/сут	1,56 (1,18; 2,05)
	≥ 10 мг/сут	1,91 (1,31; 2,79)
	Кумулятивная доза за предыдущие 6 мес:	
	1–380 мг	0,86 (0,53; 1,40)
	381–750 мг	1,20 (0,81; 1,79)
	751–1100 мг	1,43 (1,04; 1,98)
>1100 мг	2,05 (1,42; 2,94)	
АГ		
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	0,93 (0,85; 1,01)
	Применение в прошлом	0,96 (0,91; 1,02)
	Текущее применение	1,02 (0,90; 1,16)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	0,93 (0,82; 1,06)
	$\geq 700 < 3500$ мг	0,93 (0,82; 1,06)
	$\geq 3500 < 7000$ мг	0,92 (0,76; 1,11)
≥ 7000 мг	0,91 (0,74; 1,12)	

Источник	Схема применения ГК	СОР (95% ДИ)
T.F. Mebrahtu и соавт., 2020 [11]	Варьирующаяся по времени кумулятивная доза:	
	<0–959,9 мг	1,11 (1,03; 1,21)
	960–3054,9 мг	1,16 (1,05; 1,29)
	≥3055 мг	1,39 (1,30; 1,48)
	Варьирующаяся по времени суточная доза:	
	0–4,9 мг	1,04 (0,89; 1,22)
5,0–7,4 мг	1,06 (0,93; 1,22)	
≥7,5 мг	1,07 (0,96; 1,19)	
R.E. Costello и соавт., 2021 [12]	Недавнее применение	1,17 (1,10; 1,2)
	Недавняя доза:	
	0–4,9 мг/сут	1,10 (0,98; 1,24)
	5–7,4 мг/сут	1,07 (0,93; 1,23)
	7,5–14,9 мг/сут	1,18 (1,08; 1,29)
	≥15 мг/сут	1,36 (1,18; 1,56)
	Кумулятивная доза:	
	0–2,49 г	1,00 (0,92; 1,08)
	2,5–4,99 г	0,99 (0,90; 1,08)
5–9,99 г	1,12 (1,02; 1,22)	
≥10 г	1,07 (0,97; 1,17)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты ($p < 0,05$).

фекциям и риску реактивации латентно протекающих вирусных и бактериальных заболеваний, таких как ветряная оспа, опоясывающий лишай, микозы, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез [17], что подтверждается данными как наблюдательных, так и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [18–25].

Как видно из табл. 2, при ежедневном приеме ГК значительно возрастает риск серьезных инфекций, требующих стационарного лечения. Более того, риск инфекционных НЯ увеличивается с повышением кумулятивной дозы ГК [8, 26, 27]. С. Roubille и соавт. [8] отметили, что значимое повышение частоты серьезных инфекций было связано как с самим фактом применения ГК в целом ($p=0,009$), так и с нарастанием их кумулятивной дозы ($p=0,024$). M.D. George и соавт. [27] проанализировали две крупные национальные базы данных Medicare и Optum. У пациентов из базы Medicare частота серьезных инфекций, требующих госпитализации, в течение года для лиц, не получавших ГК, составила 8,6%, у получавших ГК в дозе ≤ 5 мг/сут – 11%, 5–10 мг/сут – 14,4%,

>10 мг/сут – 17,7%, у пациентов из базы Optimum – соответственно 4,0; 5,2; 8,1 и 10,6% ($p < 0,001$ по сравнению с отсутствием приема ГК во всех случаях).

M. Suda и соавт. [7] сравнивали риск развития инфекций при разных схемах назначения ГК. Авторы пришли к выводу, что инфекционные осложнения реже встречались у пациентов, получавших ГК по альтернирующей схеме, по сравнению с ежедневным приемом (отношение шансов 0,27; 95% ДИ 0,12–0,63). Однако риск возникновения серьезных инфекций значительно не различался.

Сахарный диабет и гипергликемия

Индуцированный ГК сахарный диабет (СД) определяется как аномальное повышение уровня глюкозы в крови, связанное с применением ГК, у пациента с предшествующим анамнезом СД или без него [28]. Отрицательное влияние ГК на гомеостаз глюкозы сложно

и вызвано множеством факторов, включая повышенную инсулинорезистентность с нарастанием непереносимости глюкозы, снижение массы β -клеток из-за их дисфункции и нарушение подавления глюконеогенеза в печени за счет увеличения в ней инсулинорезистентности.

Изучение риска развития СД как одного из частых осложнений терапии ГК остается актуальным. Большинство авторов указывают, что риск СД возрастает при постоянном приеме ГК, особенно при использовании высоких суточных и кумулятивных доз [3, 29, 30], что подтверждается данными РКИ [19, 21, 22, 25, 31, 32].

При изучении схем применения ГК значимых различий по риску развития СД при ежедневном приеме и альтернирующей тактике не выявлено [7].

Глаукома

По данным как наблюдательных исследований, так и РКИ, на фоне лечения ГК отмечается увеличение уровня

Таблица 2. Риск серьезных инфекций у больных РА при лечении ГК (данные наблюдательных исследований)
Table 2. Risk of serious infections in RA patients treated with GCs (data from observational studies)

Источник	Схема применения ГК	СОР (95% ДИ)
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	1,41 (1,25; 1,59)
	Применение в прошлом	1,02 (0,95; 1,09)
	Текущее применение	1,77 (1,54; 2,04)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	1,31 (1,11; 1,54)
	≥700<3500 мг	1,52 (1,30; 1,77)
≥3500<7000 мг	1,43 (1,16; 1,76)	
≥7000 мг	1,56 (1,24; 1,97)	
W.G. Dixon и соавт., 2012 [26]	Применение в целом	1,72 (1,53; 1,94)
	Текущее применение	1,84 (1,64; 2,06)
	Любое применение за последние 30 дней	2,08 (1,86; 2,33)
	Любое применение за последние 90 дней	2,26 (2,02; 2,54)
	Средняя суточная доза за последние 30 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,07 (1,06; 1,08)
	Средняя суточная доза за последние 90 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,09 (1,08; 1,11)
	Максимальная доза за последние 30 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,03 (1,02; 1,03)
	Максимальная доза за последние 90 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,02 (1,01; 1,02)

Таблица 3. Риск летального исхода у больных РА при лечении ГК (данные наблюдательных исследований)
Table 3. Risk of death in RA patients treated with GCs (data from observational studies)

Источник	Схема применения ГК	СОР (95% ДИ)
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	1,33 (1,19; 1,48)
	Применение в прошлом	1,03 (0,97; 1,10)
	Текущее применение	1,80 (1,59; 2,04)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	0,90 (0,76; 1,07)
M. Movahedi и соавт., 2016 [29]	Применение в целом	1,97 (1,81; 2,15)
	Текущее применение	1,77 (1,62; 1,93)
	Текущее применение в дозе:	
	0–4,9 мг/сут	1,02 (0,87; 1,20)
I. del Rincon и соавт., 2014 [37]	5,0–7,4 мг/сут	1,44 (1,26; 1,64)
	7,5–14,9 мг/сут	2,24 (1,98; 2,54)
	15,0–24,9 мг/сут	4,50 (3,61; 5,62)
	≥25 мг/сут	11,0 (8,87; 13,6)
	Кумулятивная доза:	
	>9–959,9 мг	1,60 (1,42; 1,81)
	960–3054,9 мг	1,83 (1,62; 2,07)
	3055–7299,9 мг	2,11 (1,87; 2,39)
	≥7300 мг	3,11 (2,74; 3,52)
		Применение в дозе:
<5 мг/сут		1,19 (0,74; 1,90)
5–7 мг/сут		1,21 (0,88; 1,66)
8–15 мг/сут		1,78 (1,22; 2,60)
≥15 мг/сут		2,83 (1,41; 5,66)
Кумулятивная доза:		
<9 мг		0,59 (0,36; 0,95)
9–39,9 мг		1,12 (0,76; 1,64)
≥40 мг		1,74 (1,25; 2,44)
Применение в соотношении суточная доза/время:		
<1,98 мг/год	0,48 (0,29; 0,80)	
1,98–5,08 мг/год	0,99 (0,67; 1,45)	
≥5,08 мг/год	2,11 (1,51; 2,94)	

внутриглазного давления (ВГД) [14, 22, 33]. В то же время это НЯ чаще встречается при местном, чем при системном применении ГК. Частота индуцированного ГК повышения уровня ВГД на фоне системной терапии неизвестна, поскольку у большинства этих пациентов не проводится измерение ВГД. Индуцированная ГК глаукома у них выявляется либо при обычном офтальмологическом обследовании, либо при прогрессировании поражения глаз до появления нарушений зрения.

По данным J.C. Wilson и соавт. [3], пациенты с РА, получавшие ГК, имели больший риск развития глаукомы по сравнению с контрольной группой. При этом увеличение средней суточной дозы ГК ассоциировалось с нарастанием риска, однако эта связь носила нелинейный характер и, вероятно, зависела от схемы назначения и продолжительности терапии ГК. По мнению авторов, необходимо дальнейшее изучение гормональной офтальмопатии для обоснованной стратификации рисков.

Неблагоприятные исходы беременности

Обсуждая использование ГК во время беременности, необходимо принимать во внимание, что их применение в данном периоде влечет за собой не только ближайшие (рождение детей с низкой массой тела и тератогенный эффект), но и отдаленные (влияние на заболеваемость во взрослом возрасте) последствия для матери и плода. Оценка отдаленных

последствий является основным пунктом при решении вопроса о назначении ГК беременным. В настоящее время обсуждается влияние этих препаратов на поведенческие и метаболические нарушения, а также на раннее развитие гипертонической болезни. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Великобритании, выявлена ассоциация низкой массы тела ребенка при рождении со значительным возрастанием риска развития патологии сердечно-сосудистой системы во взрослом возрасте (до 20% после 45 лет), СД 2-го типа и дислипидемии [34]. C.N. Hales и D.J.P. Barker [35] выдвинули предположение о том, что неблагоприятное воздействие ГК во время беременности приводит к задержке внутриутробного развития и запуску механизмов адаптации плода. При этом у плода возникают необратимые изменения, вызывающие развитие патологических состояний во взрослом возрасте.

В перинатальном периоде применение ГК также может быть небезопасным. Так, по данным K. Palmsten и соавт. [36], ежедневный прием таблетированных ГК может спровоцировать преждевременные роды. Повышенный риск этого осложнения статистически значимо чаще возникал при пероральном применении ГК в дозе ≥ 10 мг/сут после 139-го дня беременности (относительный риск 2,47; 95% ДИ 1,32–4,63).

Следовательно, беременность остается одним из главных ограничений для назначения ГК или продолжения такой терапии. В случае наличия у матери хронического заболевания,

при котором прием ГК жизненно необходим и не может быть прекращен, предпочтение должно отдаваться натуральным ГК (преднизолон, метилпреднизолон).

Смертность

В большинстве исследований показано, что у пациентов с РА, получающих ГК, риск смертности от разных причин выше, чем в контрольной группе [3, 8, 14, 15, 22, 29, 37]. В частности, некоторые авторы отмечают, что риск наступления этого неблагоприятного события возрастает при использовании ГК в дозах ≥ 5 мг/сут [29, 37] или при увеличении кумулятивных доз [3, 29, 37] (табл.3). С. Roubille и соавт. [8] изучали отдаленный риск развития осложнений, в том числе летального исхода, у больных РА, длительно получавших низкие дозы ГК. По данным этого исследования, риск возрастал с течением времени, однако авторы указывают на необходимость проведения более объективного анализа с поправкой на активность и вариант течения РА, а также коморбидные заболевания.

Другие НЯ

Некоторые НЯ встречались реже и зарегистрированы только в РКИ: выпадение волос, общее недомогание, онкологическая, гематологическая патология, нарушение функции мочевыделительной и пищеварительной систем, неинфекционные поражения кожи, депрессивные расстройства, катаракта, головная боль и др. [14, 16, 18–24, 31, 38].

Результаты рандомизированных исследований, посвященных изучению общей безопасности длительного применения ГК

В РКИ SEMIRA пациенты со стабильно низкой активностью заболевания, получавшие тоцилизумаб, были распределены на группы: снижение дозы и полная отмена преднизолона через 16 нед или продолжение приема преднизолона в дозе 5 мг/сут. После 24 нед наблюдения в группе больных, у которых была снижена доза ГК вплоть до отмены, по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать преднизолон, отмечено большее число НЯ как в целом (80 и 64 случая соответственно), так и серьезных НЯ (7 и 4 случая соответственно) [39].

Безопасность применения преднизолона в дозе 5 мг/сут в сочетании с БПВП у пациентов с активным РА в возрасте ≥ 65 лет изучалась в течение 2 лет в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GLORIA. Было показано, что НЯ, требовавшие прекращения лечения либо назначения противодействующих мероприятий, значительно чаще наблюдались в группе преднизолона по сравнению с группой плацебо (60 и 49% соответственно; $p=0,02$). У пациентов, принимавших преднизолон, зарегистрировано большее число серьезных (26 и 16 соответственно) и прочих (124 и 91 соответственно) инфекционных НЯ. Частота возникновения сердечно-сосудистых НЯ также была выше в группе преднизолона по сравнению с группой плацебо [40].

Заключение

Большинство исследователей склоняются к мнению об относительной безопасности ГК. Данные о сердечно-сосудистых НЯ, возникающих на фоне терапии ГК, неоднозначны и требуют дополнительного изучения для уточнения дозозависимого эффекта. Некоторые авторы отмечают повышенный риск НЯ только при использовании ГК в более высоких кумулятивных или суточных дозах — от 5 до 7,5 мг/сут в эквиваленте преднизолона [9, 10, 12] с поправкой на активность заболевания [6, 10]. Оценка последнего фактора представляет особый интерес, поскольку оказывает влияние на интерпретацию результатов в тех работах, в которых исследуемая группа представлена пациентами с высокой активностью РА и невозможностью полной отмены ГК вследствие развития обострения. Кроме того, для получения достоверных результатов необходимы комплаентность пациента и правильная оценка дозы ГК. Так, R.M. Joseph и соавт. [41] полагают, что ошибки, возникающие в наблюдательных исследованиях из-за несоответствия рекомендаций клинической практике, приводят к недостоверным статистическим результатам при изучении эффектов ГК и могут еще больше осложнить интерпретацию полученных данных.

В целом риск остеопоротических переломов, развития серьезных инфекционных НЯ и СД у пациентов с РА, получающих ГК, был выше, чем в контрольной группе, и прямо коррелировал с увеличением суточных доз и сроков лечения. В то же время достоверные данные о возможной «безопасной» дозе ГК отсутствуют [42].

Что касается применения ГК у беременных, то продолжение лечения оправданно в тех ситуациях, когда прекращение приема препаратов нецелесообразно для матери по клиническим показаниям и возможный риск не превышает потенциальную пользу. Во всех случаях следует отдавать предпочтение преднизолону или метилпреднизолону и использовать минимальные дозы ГК.

Только в одном из четырех приведенных исследований не отмечалось повышенного риска смертности от разных причин [8], вместе с тем в большинстве работ указано, что риск наступления неблагоприятного исхода возрастал при увеличении суточных и/или кумулятивных доз ГК [3, 29, 37]. Однако следует отметить, что во всех исследованиях не учитывались активность РА и системность заболевания.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что большинство авторов признают повышение риска развития НЯ при увеличении суточной дозы и/или продолжительности лечения. В то же время имеющиеся данные не позволяют дать определение безопасной дозы ГК. Вероятно, оптимальной тактикой является подбор индивидуальной дозы ГК в каждом отдельном случае с учетом активности РА и спектра коморбидных состояний. При этом следует назначать минимальные эффективные дозы ГК, использовать короткие курсы и проводить регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления НЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). *Lancet*. 1999 Apr 17;353(9161):1370. doi: 10.1016/s0140-

6736(05)74374-9.

2. Smolen JS, Landewij RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheu-

matic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356

3. Wilson JC, Sarsour K, Gale S, et al. Incidence and risk of Glucocorticoid-associated

- adverse effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Apr;71(4):498-511. doi: 10.1002/acr.23611.
4. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020 Dec 3;17(12):e1003432. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432. eCollection 2020 Dec.
 5. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):68-75. doi: 10.1093/rheumatology/kes353. Epub 2012 Nov 28.
 6. Van Sijl AM, Boers M, Voskuyl AE, et al. Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014 Jan 30;9(1):e87965. doi: 10.1371/journal.pone.0087965. eCollection 2014.
 7. Suda M, Ohde S, Tsuda T, et al. Safety and efficacy of alternate-day corticosteroid treatment as adjunctive therapy for rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug;37(8):2027-34. doi: 10.1007/s10067-018-4073-7. Epub 2018 Mar 26.
 8. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3738-46. doi: 10.1093/rheumatology/keaa850.
 9. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):648-55. doi: 10.3899/jrheum.200265. Epub 2020 Aug 15.
 10. Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1522-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220577. Epub 2021 Jul 2.
 11. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, et al. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2020 Mar 23;192(12):E295-E301. doi: 10.1503/cmaj.191012.
 12. Costello RE, Yimer BB, Roads P, et al. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):132-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa209.
 13. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1. Epub 2012 Mar 21.
 14. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1515-26. doi: 10.1002/acr.20295. Epub 2010 Jul 26.
 15. Abtahi S, Driessen JHM, Burden AM, et al. Concomitant use of oral glucocorticoids and proton pump inhibitors and risk of osteoporotic fractures among patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr;80(4):423-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218758. Epub 2020 Dec 11.
 16. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2016 Nov;27(11):3239-49. doi: 10.1007/s00198-016-3646-z. Epub 2016 Jun 8.
 17. Борисова ЕО. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. *Практическая пульмонология* 2004; (3):14-9. [Borisova EO. Side effects of systemic glucocorticosteroid therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2004;(3):14-9 (In Russ.)].
 18. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the idea study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
 19. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):72-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
 20. Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):511-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212. Epub 2016 Jul 18.
 21. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original cobra strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1071-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818. Epub 2013 Apr 19.
 22. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Boers M, et al. Similar efficacy and safety of initial COBRA-light and COBRA therapy in rheumatoid arthritis: 4-year results from the COBRA-light trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1586-1596. doi: 10.1093/rheumatology/kex223.
 23. Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489. Epub 2014 Oct 30.
 24. Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 9;17(1):97. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8.
 25. Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, et al. Five-year treat-to-target outcomes after methotrexate induction therapy with or without other csDMARDs and temporary glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219825. Epub 2021 Apr 2.
 26. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702. Epub 2012 Jan 12.
 27. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a Cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 1;173(11):870-8. doi: 10.7326/M20-1594. Epub 2020 Sep 22.
 28. Сабиров ИС, Муркмилов ИТ, Фомин ВВ и др. Стероидно-индуцированный диабет: современный взгляд на проблему и возможности терапии. *The Scientific Heritage*. 2021;(70): 35-41. [Sabirov IS, Murkamilov IN, Fomin VV, et al. Steroid-induced diabetes: a modern perspective on the problem and treatment options. *The Scientific Heritage*. 2021;70: 35-41 (In Russ.)].
 29. Movahedi M, Beauchamp M-E, Abrahamowicz M, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1089-98. doi: 10.1002/art.39537.
 30. Wu J, Mackie SL, Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001220. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001220.
 31. Ding CZ, Yao Y, Feng XB, et al. Clinical analysis of Chinese patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide and methotrexate combined with different dosages of glucocorticoid. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012 Sep;

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

- 73(4-5):123-33. doi: 10.1016/j.curtheres.2012.06.001.
32. Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, et al. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare-up: a preliminary study. *Int J Rheum Dis*. 2014 May;17(4):389-93. doi: 10.1111/1756-185X.12278. Epub 2014 Jan 9.
33. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):329-39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
34. Мельниченко ГА, Семичева ТВ, Фадеев ВВ, Чеботникова ТВ. Применение глюкокортикоидов во время беременности. Вестник репродуктивного здоровья. 2008; (1-2):7-17. [Mel'nichenko GA, Semicheva TV, Fadeev VV, Chebotnikova TV. The use of glucocorticoids during pregnancy. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2008;(1-2):7-17. (In Russ.)].
35. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul; 35(7):595-601. doi: 10.1007/BF00400248.
36. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1262-71. doi: 10.1093/rheumatology/kez405.
37. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.
38. Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb; 72(2):204-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201067. Epub 2012 May 5.
39. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246): 267-76. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
40. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):925-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957. Epub 2022 May 31.
41. Joseph RM, van Staa TP, Lunt M, et al. Exposure measurement error when assessing current glucocorticoid use using UK primary care electronic prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Feb;28(2):179-86. doi: 10.1002/pds.4649. Epub 2018 Sep 28.
42. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan; 82(1):81-94. doi: 10.1136/ard-2022-223358.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2023/15.03.2023/20.03.2023

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. 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.

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

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

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

Потенциал использования определения двунитевых разрывов ДНК в различных областях медицины

Торгашина А.В., Лиля А.М.

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

В статье рассмотрена актуальность определения двунитевых разрывов ДНК (ДРД) при помощи анализа фокусов γ -H2AX в качестве маркера нестабильности ДНК при различных состояниях организма. Освещены вопросы образования ДРД и особенности их выявления в различных тканях. Проанализированы изменения интенсивности образования ДРД при применении методов лучевой диагностики, стрессе, повышенных физических нагрузках, некоторых онкологических и ревматических заболеваниях, а также динамика восстановления ДНК на фоне различных методов терапии.

Ключевые слова: геном; двуцепочечные разрывы ДНК; фокусы γ -H2AX.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Торгашина АВ, Лиля АМ. Потенциал использования определения двунитевых разрывов ДНК в различных областях медицины. Современная ревматология. 2023;17(3):96–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-96-103

The potential use of DNA double-strand breaks detection in various fields of medicine

Torgashina A.V., Lila A.M.

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

The article discusses the relevance of determining DNA double-strand breaks (DSBs) using the analysis of γ -H2AX foci as a marker of DNA instability in various conditions. The issues of the formation of DSBs and the peculiarities of their detection in various tissues are highlighted. Changes in the intensity of DSBs formation during the use of radiological diagnostic methods, stress, increased physical exertion, some oncological and rheumatic diseases, as well as the dynamics of DNA repair on the background of various methods of therapy were analyzed.

Keywords: genome; double-strand breaks in DNA; focuses γ -H2AX.

Contact: Anna Vasilievna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Torgashina AV, Lila AM. The potential use of DNA double-strand breaks detection in various fields of medicine. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):96–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-96-103

Геном человека подвергается повреждениям тысячи раз ежедневно. Это происходит как в результате обычных ошибок во время репликации ДНК, так и под действием эндогенных или экзогенных токсических факторов, которые блокируют процесс репликации и приводят к геномной нестабильности. Повреждение ДНК запускает многоступенчатый механизм репарации, который распознает дефекты ДНК во время клеточного цикла и восстанавливает ее целостность. Если же повреждение не было восстановлено, возникает мутация или запускается механизм апоптоза. Взаимодействие между механизмом восстановления ДНК и иммунным ответом активно изучается [1].

В последние годы в различных областях медицины внедряется персонализированный подход к лечению, который позволяет учитывать индивидуальную чувствительность пациентов к терапии. Большое внимание уделяется разделению больных на подгруппы на основании определения особых диагностических или прогностических маркеров внутри конкретной нозологии. Заметные успехи были достигнуты в онкологии. Гетерогенность опухолей представляла собой серьезное препятствие для назначения терапии. Сегодня значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний

достигнут благодаря разработке индивидуальных молекулярных фармакогенетических профилей [2]. Функциональные тесты, оценивающие уровень индуцированного повреждения ДНК и ее способность к восстановлению, потенциально могут также использоваться в клинической практике. Реакция ДНК на повреждение может быть маркером индивидуальной чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии и лучевой терапии. Кроме того, определение поражения ДНК может применяться для мониторинга эффективности терапии и корректировки графика проведения химиотерапии [3].

ДНК каждой клетки постоянно подвергается повреждению. Повреждения возникают как при репликации, так и под влиянием продуктов метаболизма, например активных форм кислорода. Кроме того, множество внешних факторов, таких как ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, различные токсины, способны вызывать нарушения в структуре ДНК [4]. Повреждения ДНК накапливаются на протяжении жизни и приводят к изменению хроматина в различных типах клеток, в том числе в тканеспецифичных стволовых клетках. Данный феномен может лежать в основе старения, онкогенеза и развития многих хронических заболеваний [5, 6]. В онкологии в основе действия химиотерапии также лежит

индукция повреждения ДНК опухолевых клеток. Один из самых тяжелых типов повреждения ДНК — двуцепочечные, или двунитевые, разрывы ДНК (ДРД).

Существует множество специфических механизмов восстановления целостности ДНК. Самым ранним ответом на возникновение ДРД является фосфорилирование гистона H2AX (H2AX) в непосредственной близости от места разрыва. Фосфорилирование, которое происходит под действием киназ, распространяется по хромосоме, выделяя поврежденный домен. Это первая ступень восстановления ДНК. Фосфорилирование H2AX и образование γ -H2AX в ответ на повреждение ДНК осуществляется как в покоящихся клетках, так и во время митоза [7]. Клетки с недостаточным количеством γ -H2AX восстанавливаются медленнее и впоследствии имеют грубые хромосомные перестройки, что подчеркивает важную роль γ -H2AX в поддержании стабильности генома [8]. Фосфорилирование H2AX также может быть индуцировано экспериментально клеточным стрессом, ультрафиолетовым излучением, применением радиации, радиоимитических веществ [9]. В ядре клетки γ -H2AX формируют очаги повреждения, которые могут быть визуализированы с помощью различных методик. Число данных фокусов в ядре отражает уровень ДРД, т. е. каждый очаг находится в месте разрыва. После успешного восстановления ДРД молекулы γ -H2AX дефосфорилируются, и очаги γ -H2AX более не выявляются [10].

Кинетика образования и исчезновения очагов γ -H2AX хорошо изучена. В норме формирование фокусов занимает несколько минут после повреждения ДНК, они достигают максимальной выраженности через 30 мин, после чего экспрессия фокусов уменьшается вплоть до их полного исчезновения в течение 24 ч. Период полужизни фокусов γ -H2AX составляет 2–7 ч в зависимости от типа клеток. Этот показатель может быть иным в дефектных клетках пациентов с опухолевыми заболеваниями, а также пациентов, получающих лучевую терапию [9]. Выделяют два типа фокусов γ -H2AX. *Первый тип* — преходящие очаги, которые связаны с быстрым восстановлением разрыва ДНК с последующим быстрым дефосфорилированием. Эти очаги выявляются в интервале от нескольких минут до нескольких часов после повреждения. *Второй тип* — остаточные или персистирующие очаги, которые сохраняются несколько дней или месяцев. Наличие персистирующих γ -H2AX указывает либо на замедление процесса восстановления ДНК, либо на полное отсутствие репарации в связи с клеточным старением, апоптозом [11].

Наличие небольших дефектов восстановления поврежденной ДНК в течение длительного времени способствует накоплению невосстановленных ДРД и персистенции γ -H2AX. Измерение остаточных фокусов может использоваться в дозиметрии для определения клеточной чувствительности к ионизирующему излучению. Остаточные, персистирующие ДРД могут быть предиктором поздней смертности от лучевой терапии [12]. Таким образом, анализ γ -H2AX может применяться в разные моменты времени: для изучения исходного повреждения, кинетики репарации или остаточного повреждения [13].

Еще один важный маркер восстановления ДНК — белок 53BP1, который связывается с γ -H2AX и регулирует восстановление ДНК. Недостаточное рекрутирование репарационных белков к местам повреждения ДНК приводит к утрате или замедлению формирования «репаративного комплекса»

ДНК, что можно зафиксировать либо по отсутствию очагов 53BP1, либо по неспособности завершить процесс «ремонта» своевременно. Следовательно, очаги 53BP1 выступают в качестве биомаркера целостности восстановительного каскада, в то время как γ -H2AX может свидетельствовать о других скомпromетированных процессах репарации. Объединив анализ γ -H2AX и 53BP1 и определив их совместную локализацию, можно оценить восстановительную способность клетки [14].

В литературе имеются данные об экспрессии γ -H2AX различных типов клеток: в толстом кишечнике, молочной железе, печени, почках, фибробластах, эпителиальных клетках слизистой оболочки щеки, мононуклеарах периферической крови, а также во многих первичных и культивируемых опухолевых клетках. Разные типы клеток имеют разные базальные уровни γ -H2AX [9]. Для исследований хорошо подходят лимфоциты периферической крови, имеющие ряд существенных преимуществ перед другими типами клеток. Во-первых, достаточное количество этих клеток можно без труда получить как до, так и после воздействия. Для проведения анализа необходимо только 1–2 мл крови. Во-вторых, лимфоциты периферической крови имеют низкий исходный уровень экспрессии γ -H2AX с минимальной гетерогенностью между клетками. Кроме того, имеется ряд практических преимуществ: относительно короткое время (менее 2 дней), необходимое для выделения, окрашивания и анализа образца [15].

Флюоресцентный метод определения повреждений ДНК

Наиболее современный метод оценки ДРД — иммунофлюоресценция с определением фосфорилированного гистона γ -H2AX [16]; γ -H2AX и 53BP1 маркируются флюоресцентными антителами, что позволяет обнаружить разрывы ДНК. Флюоресцентный сигнал имеет вид светящейся точки (пикселя). Скопления флюоресцентно меченных антител к γ -H2AX и 53BP1 принято называть фокусами соответствующих белков. Анализ очагов γ -H2AX является признанным методом определения повреждений ДНК. Механизмы репарации ДНК, напротив, могут оцениваться по количеству связывающего белка p53 (53BP1). При использовании таких методов требуется анализ большого числа изображений, который является крайне сложной задачей. Поскольку ручной подсчет параметров флюоресценции занимает неприемлемо много времени, сегодня активно развиваются алгоритмы автоматического анализа флюоресцентных изображений. Количественное определение очагов с помощью цифровой иммунофлюоресценции — очень чувствительный метод, позволяющий оценить как отдельные клетки, так и отдельные очаги. Эти параметры могут быть измерены и полностью отображены автоматически с помощью AKLIDES® Cell Damage [17].

Флюоресцентная микроскопия — наиболее чувствительный метод, способный обнаружить даже крайне малое количество фокусов на ячейку. Поэтому она особенно удобна в тех случаях, когда клетки экспрессируют малое число γ -H2AX. Другим преимуществом флюоресцентной микроскопии является возможность исследования сразу нескольких белков, участвующих в цикле восстановления ДНК, а также возможность изучения пространственного распределения отдельных фокусов экспрессии этих белков. Кроме того, данный метод позволяет вместо относительных значений интенсивности или качественных описаний определять содержание фокусов γ -H2AX в абсолютных числах в каждой клетке. Это

особенно важно, так как количественные значения более удобны для проведения статистических расчетов [18].

В популяционных исследованиях, оценивающих репарацию ДНК, время от генотоксического воздействия до проведения анализа легко контролируется, поскольку индукция повреждения обычно выполняется *in vitro*. В эпидемиологических исследованиях, напротив, стандартизировать время, прошедшее до момента получения проб, довольно сложно [9].

ДРД и факторы внешней среды

К сожалению, работ, посвященных оценке токсического воздействия на геном различных факторов внешней среды или вредных привычек, крайне мало. К примеру, увеличение уровня γ -H2AX было обнаружено *in vitro* после использования повреждающих ДНК веществ: тяжелых металлов, полициклических ароматических углеводородов, нефтепродуктов. При изучении влияния на кератиноциты человека фототоксических соединений и ультрафиолетового излучения отмечено появление ДРД даже при воздействии низких их доз [19]. В то же время излучение мобильного телефона, работающего в диапазоне 900 мГц в течение 30 мин, не оказывало существенного воздействия на лимфоциты здоровых доноров [20].

In vivo было выявлено существенное повышение числа ДРД в клетках букального эпителия у токсикоманов и курящих подростков по сравнению с подростками того же возраста без вредных привычек. Микроволны от мобильных телефонов UMTS/GSM также влияют на формирование очагов репарации ДНК. Влияние микроволн GSM на очаги репарации было более выраженным, зависело от частоты диапазона и типа сигнала и проявлялось в виде дисбаланса между повреждением и репарацией ДНК. Подавление формирования очагов репарации ДНК было стойким и сохранялось до 3 сут после часового воздействия микроволн мобильных телефонов UMTS/GSM [21].

Мониторинг повреждений ДНК, вызванных свободными радикалами кислорода в организме профессиональных спортсменов, может быть надежным методом контроля индивидуальной тренировочной нагрузки. В одном из исследований пробы крови спортсменов, взятые в состоянии покоя и после завершения тренировочных заездов на 5, 10, 21 и 42 км, исследовались с помощью AKLIDES® Cell Damage. Было обнаружено, что каждый участник индивидуально реагировал на нагрузку, а количество разрывов ДНК сильно возрастало с увеличением нагрузки. Система AKLIDES® Cell Damage позволяет получить ценную информацию о повреждении ДНК клеток, вызванном физическими упражнениями, а также о возможности индивидуального контроля адаптационных способностей организма к постоянно увеличивающимся тренировочным нагрузкам [22].

Предпринимались попытки выяснить механизм влияния хронического стресса на здоровье человека. Связанные со стрессом воздействия на организм решено было определить количественно по уровню экспрессии γ -H2AX. Было выявлено существенное повышение частоты ДРД у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством [23]. Эти данные продемонстрировали возможность количественного определения и оценки субъективного воздействия стресса на здоровье человека с помощью объективных медицинских параметров.

Образование очагов γ -H2AX, индуцированное радиацией, хорошо изучено, в то время как исследований ДРД при старении сравнительно мало. Нарушение процессов репарации при синдроме ускоренного старения ведет к развитию различных заболеваний: болезни Альцгеймера, диабета, рака простаты, прогерии. Повреждения ДНК накапливаются с возрастом и могут способствовать возникновению перечисленных заболеваний или быть их следствием [24].

Пока не опубликовано ни одного профессионального эпидемиологического исследования, в котором используется определение фокусов γ -H2AX для выявления ДРД. Вероятно, это связано как с новизной анализа, так и с отсутствием стандартизированного протокола, который позволяет воспроизводить результаты и проводить межлабораторные сравнения.

ДРД в онкологии

Известно, что нарушение механизмов репарации ДРД и последующее накопление мутаций в геноме лежат в основе предрасположенности к развитию опухолевых заболеваний. При определении частоты спонтанных ДРД в опухолевых клетках различных органов, а также в непораженных опухолевым процессом тканях у тех же больных было высказано предположение, что повышение уровня эндогенного γ -H2AX характерно именно для культур опухолевых клеток и предопухолевых состояний. Авторы исследовали 30 биоптатов опухолевых тканей кишечника, яичников, печени, почек и образцы здоровых тканей этих больных. В результате было установлено, что повышение частоты ДРД наблюдается именно в опухолевых клетках. Было предложено рассмотреть определение γ -H2AX в качестве маркера для раннего опухолевого скрининга [25].

При изучении частоты распространения γ -H2AX в ткани рака яичников было обнаружено, что данный маркер может быть полезен как для установления диагноза на ранней стадии, так и для выделения подгруппы больных с высоким риском прогрессирования заболевания. Экспрессия γ -H2AX в опухолевых клетках была существенно выше, чем в здоровых тканях. Кроме того, при резистентности к терапии высокая экспрессия γ -H2AX наблюдалась в 80% случаев, в то время как при хорошем ответе на лечение — в 53% ($p=0,025$). Повышение экспрессии γ -H2AX коррелировало с более коротким периодом безрецидивной ремиссии, но не влияло на общую выживаемость [26]. Подобные результаты были получены и у больных меланомой [27]. Увеличение экспрессии γ -H2AX в тканях опухолей эндометрия коррелировало с классическими прогностическими факторами, такими как стадия и гистологический тип опухоли, а также безрецидивная и общая выживаемость [28]. В другом исследовании существенное увеличение частоты фокусов γ -H2AX являлось независимым прогностическим маркером выживаемости у больных с немелкоклеточным раком легкого и ассоциировалось с более чем двукратным увеличением риска смертельного исхода [29]. Таким образом, экспрессия γ -H2AX может быть полезным диагностическим и прогностическим маркером у больных с различными опухолевыми заболеваниями.

Эффективность многих химиотерапевтических средств основана на разрушении быстро делящихся опухолевых клеток путем провоцирования различных видов повреждения ДНК, из которых ДРД являются наиболее разрушительными.

Определение фокусов γ -H2AX может использоваться для мониторинга восстановления ДНК после лучевого воздействия, для выявления нестабильности генома в опухолевых клетках [30]. Было показано, что число фокусов γ -H2AX в опухолевых клетках даже до применения лучевой терапии существенно выше, чем в нормальных, здоровых клетках. В ряде работ этот показатель исследовали до и после применения различных методов противоопухолевой терапии. Установлено, что уже через 30 мин после лучевой терапии число фокусов поражения ДНК увеличивалось в десятки раз. Далее наблюдалось уменьшение содержания γ -H2AX, не доходившее, однако, до исходного уровня в течение последующих 1–3 сут [31].

Большой проблемой при лечении неопластических заболеваний является меняющаяся со временем реакция больных на лечение. Развитие множественной лекарственной резистентности связывают с функционированием в мембранах клеток особых транспортных каналов/насосов, с помощью которых происходит отток лекарственных препаратов из клетки. Избыточная функциональная активность этих каналов в опухолевых клетках может привести к усилению выведения из них лекарственных средств, что, в свою очередь, снижает терапевтическую эффективность [32]. Наиболее полно охарактеризован канал Р-гликопротеин (Р-gp), участвующий в переносе экзогенных и эндогенных токсических соединений из клетки [33]. Этот транспортер экспрессируется в том числе и на лимфоцитах и играет важную роль в развитии и функционировании иммунных клеток, способствует формированию резистентности к терапии при аутоиммунных заболеваниях, ВИЧ-инфекции, лейкемии [34, 35]. С транспортным каналом Р-gp взаимодействуют многие лекарственные средства, некоторые из них, например циклоспорин А и рапамицин, способны подавлять его активность, приводя к внутриклеточному обогащению лекарственным препаратом [36]. Повышение концентрации лекарства внутри клетки ведет к усилению его повреждающего действия и, как следствие, к повышению уровня ДРД. Было показано, что сами по себе циклоспорин А и рапамицин не влияют на уровень очагов γ -H2AX в обработанных ими клетках. В то же время при обработке клеток только этопозидом число очагов γ -H2AX увеличилось по сравнению с исходным уровнем. Когда клетки обрабатывали как этопозидом, так и циклоспорином А (или рапамицином), снижалась скорость оттока лекарственного средства из клетки и усиливалось его повреждающее действие. В результате наблюдалось дальнейшее увеличение числа и интенсивности очагов γ -H2AX [37].

Влияние на активность транспортера различных препаратов было протестировано в ряде доклинических и клинических испытаний. К сожалению, одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) верапамил и циклоспорин А при добавлении к химиотерапии для преодоления резистентности существенно усиливали ее токсичность и ухудшали переносимость [38]. Ведутся поиски новых методов преодоления лекарственной резистентности.

ДРД и методы лучевой диагностики

В последние годы отмечается постоянное увеличение частоты назначения таких современных методов лучевой

диагностики, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Вопросы безопасности проведения данных диагностических процедур, неблагоприятные реакции, которые могут спровоцировать контрастные вещества, вызывают определенную обеспокоенность. Как сами электромагнитные поля, так и аккумуляция контрастного вещества в тканях могут привести к нестабильности генома. Было проведено несколько исследований, посвященных этому вопросу.

В одних работах было показано увеличение числа очагов повреждения ДНК лимфоцитов человека после МРТ [39–42], в других эти данные не нашли подтверждения [43–45]. До сих пор нет четких доказательств МРТ-индуцированного поражения ДНК, в том числе при использовании контрастного усиления [46].

В одной из работ частота ДРД определялась исходно, через 5 и 30 мин после МРТ у 43 пациентов. В части случаев МРТ выполнялась с введением контрастного вещества, а еще у 10 пациентов определение ДРД проводилось после КТ. В ходе исследования было установлено, что МРТ не влияла на частоту ДРД, в то время как после КТ отмечалось значимое увеличение поражения ДНК [45].

М. Fatahi и соавт. [44] обследовали сотрудников отделения лучевой диагностики, подвергающихся частому (суммарно более сотни часов) воздействию магнитного поля 3–7Т. Средний уровень экспрессии γ -H2AX у них не отличался от такового у здоровых доноров. Дополнительное воздействие *in vitro* магнитным полем 7Т также существенно не повлияло на частоту ДРД.

ДРД и наследственные заболевания

Одной из важнейших областей применения определения ДРД в клинической практике является выявление пациентов с наследственными симптомами генетической нестабильности. При данных состояниях дефекты процесса репарации ДНК обуславливают высокий риск развития злокачественных опухолей и гиперчувствительность к генотоксическим факторам, в том числе к лучевой терапии. Атаксия-телеангиоэктазия – генетическое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется спонтанной хромосомной нестабильностью, повышенной чувствительностью клеток к радиации. Большинство этих пациентов отличаются сниженной кинетикой восстановления ДНК после облучения клеток *ex vivo*. Пациенты с гетерозиготной мутацией имеют умеренный риск развития опухолевых заболеваний и повышения радиочувствительности, носители гомозиготной мутации страдают от иммунодефицита, нейромоторной дисфункции, характеризуются высоким риском канцерогенеза и фатальной гиперчувствительностью к ионизирующей радиации [47]. С.Е. Rube и соавт. [48] оценивали уровень повреждения ДНК у детей с опухолевыми заболеваниями и в контрольной группе (здоровые дети). У 3 детей сохранялось повышение экспрессии γ -H2AX, а следовательно, замедление репарации ДНК через 5 ч после лучевой терапии. У 2 из них развились тяжелые постлучевые осложнения.

Персистирующие фокусы γ -H2AX являются перспективным биомаркером для прогнозирования радиочувствительности при наследственных заболеваниях. Однако для использования в рутинной лабораторной диагностике этих диагностических тестов необходимы стандартизация и валидация методики.

Определение ДРД в ревматологии

Системные аутоиммунные заболевания (АЗ) — гетерогенная группа нозологий, характеризующаяся нарушением иммунного ответа на собственные антигены организма, выработкой широкого спектра аутоантител и поражением различных органов и систем. Нарушения системы репарации повреждений ДНК описаны у больных с различными АЗ: системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), ревматоидным артритом (РА) [49]. Однако исследований, посвященных определению ДРД при ревматических болезнях, крайне мало и проведены они, как правило, на небольших группах больных. В настоящее время неясно, является ли повышенный уровень ДРД при АЗ причиной заболевания, фактором патогенеза или его следствием.

При СКВ наблюдаются снижение толерантности к ядерным антигенам, выработка множества аутоантител, ключевыми из которых считаются антитела к двуспиральной ДНК. Нарушение регуляции процессов апоптоза при СКВ ведет к накоплению разрушенных клеток и еще большему образованию аутоантител.

Первое исследование различных параметров образования и репарации ДРД при СКВ было проведено R.C. Davies и соавт. [50]. Из образцов периферической крови 9 пациентов детского возраста были выделены В-лимфоциты, которые затем трансформировали вирусом Эпштейна—Барр. Такая трансформация позволила нивелировать эффекты иммуносупрессивной терапии, которую получали пациенты. Уровень и кинетика формирования фокусов γ -H2AX определялись исходно, через 15 мин, 5 и 24 ч после облучения дозой 3 Гр. Ни в одной точке не было выявлено различий между контрольной и экспериментальной группой. Через 24 ч частота ДРД вернулась к первоначальной в обеих группах. Причем во всех клеточных образцах после облучения обнаружено формирование фокусов 53BP1 в нормальных пропорциях. Распределение фокусов 53BP1 и γ -H2AX не отличалось от такового в группе контроля. При оценке всех параметров нарушение восстановления ДНК после облучения обнаружено у 3 из 9 пациентов с СКВ [50]. В дальнейшем было бы интересно отдельно оценить течение заболевания у больных с нарушением репарации ДНК.

V.L. Souliotis и P.P. Sfikakis [51] наблюдали 6 пациентов с волчаночным нефритом (ВН) и высоким уровнем антител к ДНК. При ВН уровень поражения ДНК исходно был в 5 раз выше, чем в контроле. Количество фокусов γ -H2AX также было существенно выше у больных СКВ и не зависело от длительности и активности заболевания, гистологического типа нефрита и проводимой терапии. Воздействие *ex vivo* на клетки такими генотоксическими препаратами, как мелфалан и цисплатин, привело к увеличению числа ДРД, более выраженному при СКВ, чем в контроле. Причем для повреждения ДНК у больных СКВ требовались более низкие дозы этих препаратов. Данное наблюдение, по мнению авторов, демонстрирует, что накопление ДРД в мононуклеарных клетках крови у больных ВН было связано с усилением апоптоза и непосредственно с патогенезом СКВ [51].

В исследовании R. Namas и соавт. [52] приняли участие 18 пациентов с СКВ, 8 — с РА и 15 здоровых лиц (группа контроля). ДРД определяли с помощью подсчета фокусов γ -H2AX в различные фазы клеточного цикла, а также после оксидативного стресса, который был индуцирован перекисью водорода. Обнаружено существенное увеличение количества ДРД в CD4+, CD8+ Т-лимфоцитах и моноцитах при СКВ

по сравнению с аналогичным показателем в контроле и у больных РА. Число ДРД не зависело от фазы клеточного цикла и коррелировало с активностью заболевания. Оксидативный стресс индуцировал накопление ДРД только у пациентов с СКВ [52].

Появление значительных изменений ДНК может быть следствием более высокой чувствительности ДНК к повреждению или снижения скорости и эффективности восстановления этих повреждений. Оба варианта не являются взаимоисключающими и могут сочетаться. К примеру, выявлено замедление восстановления ДНК лейкоцитов у больных СКВ после облучения или оксидативного стресса [53]. Вместе с тем известно, что некоторые внутриклеточные процессы при СКВ сами по себе индуцируют ДРД. Сайты репарации ДНК, а также белки, участвующие в репарации, такие как Ku-белок, PARP-1, некоторые киназы и лигазы, могут стать самостоятельными мишенями для аутоантител [54]. Плохая переносимость ультрафиолетовых лучей при СКВ также способствует повышенному образованию ДРД. E. Schmidt и соавт. [55] предположили, что индуцированные инсоляцией апоптоз и некроз кератиноцитов стимулируют образование иммунных комплексов и антител к ДНК. По мнению авторов, ультрафиолетовое излучение при СКВ не только отрицательно влияет на кожу, но и может усугублять поражение внутренних органов, являясь индуктором обострения.

Дефекты репарации ДНК описаны также у больных с другими аутоиммунными заболеваниями. Так, при РА у навивных CD4+ CD45 RA+ Т-лимфоцитов поражение ДНК и степень апоптоза были существенно выше, чем в контроле. После облучения этих клеток наблюдалось ослабление и замедление восстановления ДРД [56].

V.L. Souliotis и соавт. [57] изучали восстановление ДНК у 18 больных РА на фоне различных вариантов терапии. Исходно при РА было выявлено трехкратное увеличение уровня поражения ДНК периферических мононуклеаров (с учетом как двуцепочечных, так и одноцепочечных разрывов). После 12 нед терапии (глюкокортикоиды, метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухоли α в различных сочетаниях) у всех больных уровень эндогенного повреждения ДНК достиг такового в контрольной группе.

G. Galita и соавт. [58] оценивали репаративные способности периферических мононуклеаров у больных РА после воздействия на клетки трет-бутилгидропероксида, блеомицина, метилметансульфоната и ультрафиолетового излучения. Как и в прочих исследованиях, частота ДРД исходно была выше в группе РА. При воздействии *ex vivo* на клетки канцерогенных веществ количество ДРД увеличилось как в основной, так и в контрольной группе. Однако при РА была обнаружена значимо более высокая чувствительность к воздействию.

Повышение частоты ДРД наблюдается также у больных с ССД, независимо от типа заболевания или проводимой терапии. У этих пациентов был обнаружен также полиморфизм генов белков репарации, что ассоциируется со снижением скорости восстановления поврежденной ДНК [59].

Таким образом, как при СКВ, так и при РА в большинстве исследований выявляется накопление эндогенных ДРД, а также наблюдается более высокая чувствительность ДНК к повреждению различными экзогенными генотоксическими факторами. Определение ДРД может быть полезно для понимания патогенеза заболеваний, контроля за эффективностью терапии и определения риска обострения.

Заключение

Разработка нового биомаркера и его внедрение в рутинную клиническую практику — длительный и очень сложный процесс. Преимущество маркера должно быть доказано в тщательно организованных клинических испытаниях, учитывающих различные гендерные, возрастные аспекты и специфику исследуемых тканей. Таким образом, диагностика ДРД путем определения фокусов γ -H2AX должна быть хорошо стандартизирована и автоматизирована.

Однако стоит помнить о некоторых ограничениях данного метода, которые нужно учитывать при интерпретации результатов. Так, экспрессия γ -H2AX не в полной

мере соответствует реальному наличию ДРД, а лишь регистрирует клеточную метаболическую активность, оптимизирующую восстановление ДНК. Кроме того, анализ фокусов γ -H2AX не позволяет выяснить, восстановлена ли молекула ДНК в своем первоначальном состоянии. Данные факты не умоляют достоинств метода. Определение ДРД на основании анализа фокусов γ -H2AX крайне интересно для предсказания нестабильности генома, восприимчивости к опухолевым заболеваниям, лекарственной неэффективности и, соответственно, для разработки индивидуальных режимов терапии, в том числе ревматических заболеваний.

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

- Saez GT. DNA Damage and Repair in Degenerative Diseases 2016. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 16;18(1):166. doi: 10.3390/ijms18010166.
- Cirkel GA, Gadelalaa-van Hooijdonk CG, Koudijs MJ, et al. Tumor heterogeneity and personalized cancer medicine: are we being outnumbered? *Future Oncol*. 2014 Feb; 10(3):417-28. doi: 10.2217/fon.13.214.
- Podhorecka M, Skladanowski A, Bozko P. H2AX Phosphorylation: Its Role in DNA Damage Response and Cancer Therapy. *J Nucleic Acids*. 2010 Aug 3;2010:920161. doi: 10.4061/2010/920161.
- Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):366-74. doi: 10.1038/35077232.
- Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1475-85. doi: 10.1056/NEJMra0804615.
- Schuler N, Rube CE. Accumulation of DNA Damage-Induced Chromatin Alterations in Tissue-Specific Stem Cells: The Driving Force of Aging? *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63932. doi: 10.1371/journal.pone.0063932. Print 2013.
- Giunta S, Belotserkovskaya R, Jackson SP. DNA damage signaling in response to double-strand breaks during mitosis. *J Cell Biol*. 2010 Jul 26;190(2):197-207. doi: 10.1083/jcb.200911156.
- Celeste A, Petersen S, Romanienko PJ, et al. Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science*. 2002 May 3;296(5569):922-7. doi: 10.1126/science.1069398. Epub 2002 Apr 4.
- Valdiglesias V, Giunta S, Fenech M. gH2AX as a marker of DNA double strand breaks and genomic instability in human population studies. *Mutat Res*. 2013 Jul-Sep;753(1):24-40. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.02.001. Epub 2013 Feb 13.
- Sedelnikova OA, Rogakou EP, Panyutin IG, et al. Quantitative detection of (125)IdU-induced DNA double-strand breaks with gH2AX antibody. *Radiat Res*. 2002 Oct;158(4):486-92. doi: 10.1667/0033-7587(2002)158[0486:qdoiid]2.0.co;2.
- Siddiqui MS, Francois M, Fenech MF, et al. Persistent H2AX: A promising molecular marker of DNA damage. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2015 Oct-Dec;766:1-19. doi: 10.1016/j.mrrev.2015.07.001. Epub 2015 Jul 21.
- Buchali A, Heiserich L, Bauer P. Baseline H2AX foci, 53BP1 values and late morbidity after definitive radio-chemotherapy in head and neck carcinoma patients. *J Solid Tumors*. 2017;7(2):7-13. doi: 10.5430/jst.v7n2p7.
- Koch U, Höhne K, von Neubeck C, et al. Residual H2AX foci predict local tumour control after radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Sep;108(3):434-9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.022. Epub 2013 Jul 25.
- Ivashkevich A, Redon CE, Nakamura AJ, et al. Use of the γ -H2AX assay to monitor DNA damage and repair in translational cancer research. *Cancer Lett*. 2012 Dec 31;327(1-2):123-33. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.025. Epub 2011 Dec 21.
- Sak A, Grehl S, Erichsen P, et al. gH2AX foci formation in peripheral blood lymphocytes of tumor patients after local radiotherapy to different sites of the body: dependence on the dose-distribution, irradiated site and time from start of treatment. *Int J Radiat Biol*. 2007 Oct;83(10):639-52. doi: 10.1080/09553000701596118.
- Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, et al. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem*. 1998 Mar 6;273(10):5858-68. doi: 10.1074/jbc.273.10.5858.
- Runge R, Hiemann R, Wendisch M, et al. Fully automated interpretation of ionizing radiation induced H2AX foci by the novel pattern recognition system AKLIDES®. *Int J Radiat Biol*. 2012 May;88(5):439-47. doi: 10.3109/09553002.2012.658468. Epub 2012 Mar 26.
- Reddig A, Rube CE, Rödiger S. DNA damage assessment and potential applications in laboratory diagnostics and precision medicine. *J Lab Precis Med*. 2018 Apr;3(4):31. doi: 10.21037/jlpm.2018.03.06.
- Toyooka T, Ishihama M, Ibuki Y. Phosphorylation of histone H2AX is a powerful tool for detecting chemical photogenotoxicity. *J Invest Dermatol*. 2011 Jun;131(6):1313-21. doi: 10.1038/jid.2011.28. Epub 2011 Mar 3.
- Danese E, Lippi G, Buonocore R. Mobile phone radiofrequency exposure has no effect on DNA double strand breaks (DSB) in human lymphocytes. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(13):272. doi: 10.21037/atm.2017.04.35.
- Belyaev IY, Markova E, Hillert L, et al. Microwaves from UMTS/GSM mobile phones induce long-lasting inhibition of 53BP1/gamma-H2AX DNA repair foci in human lymphocytes. *Bioelectromagnetics*. 2009 Feb; 30(2):129-41. doi: 10.1002/bem.20445.
- Lippi G, Buonocore R, Tarperi C, et al. DNA injury is acutely enhanced in response to increasing bulks of aerobic physical exercise. *Clin Chim Acta*. 2016 Sep 1;460:146-51. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.041. Epub 2016 Jun 30.
- Morath J, Moreno-Villanueva M, Humami G, et al. Effects of Psychotherapy on DNA Strand Break Accumulation Originating from Traumatic Stress. *Psychother Psychosom*. 2014; 83(5):289-97. doi: 10.1159/000362739. Epub 2014 Aug 6.
- Schurman SH, Dunn CA, Greaves R, et al. Age-related disease association of endogenous gamma-H2AX foci in mononuclear cells derived from leukapheresis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45728. doi: 10.1371/journal.pone.0045728. Epub 2012 Sep 21.
- Sedelnikova OA, Bonner WM. H2AX in Cancer Cells A Potential Biomarker for Cancer Diagnostics, Prediction and Recurrence. *Cell Cycle*. 2006 Dec;5(24):2909-13. doi: 10.4161/cc.5.24.3569. Epub 2006 Dec 15.
- Mei L, Hu Q, Peng J, et al. Phospho-histone H2AX is a diagnostic and prognostic

- marker for epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 May 1;8(5):5597-602. eCollection 2015.
27. Warters RL, Adamson PJ, Pond CD, et al. Melanoma cells express elevated levels of phosphorylated histone H2AX foci. *J Invest Dermatol.* 2005 Apr;124(4):807-17. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23674.x.
28. Brunner AH, Hinterholzer S, Riss P, et al. Expression of γ -H2AX in endometrial carcinomas: an immunohistochemical study with p53. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):206-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.037. Epub 2010 Dec 23.
29. Matthaios D, Foukas PG, Kefala M, et al. γ -H2AX expression detected by immunohistochemistry correlates with prognosis in early operable non-small cell lung cancer. *Oncol Targets Ther.* 2012;5:309-14. doi: 10.2147/OTT.S36995. Epub 2012 Oct 30.
30. Nagelkerke A, van Kuijk SJ, Martens JW, et al. Poor prognosis of constitutive γ -H2AX expressing triple negative breast cancers is associated with telomere length. *Biomark Med.* 2015;9(4):383-90. doi: 10.2217/bmm.15.2.
31. Siddiqui MS, Francois M. Persistent γ H2AX: A promising molecular marker of DNA damage and aging. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Oct-Dec;766:1-19. doi: 10.1016/j.mrrev.2015.07.001. Epub 2015 Jul 21.
32. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer.* 2002 Jan;2(1):48-58. doi: 10.1038/nrc706.
33. Shukla S, Ohnuma S, Ambudkar SV. Improving cancer chemotherapy with modulators of ABC drug transporters. *Curr Drug Targets.* 2011 May;12(5):621-30. doi: 10.2174/138945011795378540.
34. Lee CG, Gottesman MM, Cardarelli CO, et al. HIV-1 protease inhibitors are substrates for the MDR1 multidrug transporter. *Biochemistry.* 1998 Mar 17;37(11):3594-601. doi: 10.1021/bi972709x.
35. Van de Ven R, Oerlemans R, van der Heijden JW, et al. ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer. *J Leukoc Biol.* 2009 Nov;86(5):1075-87. doi: 10.1189/jlb.0309147. Epub 2009 Sep 10.
36. Aouali N, Eddabra L, Macadre J. Immunosuppressors and reversion of multidrug-resistance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Oct;56(1):61-70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.12.010.
37. Reddig A, Lorenz S, Hiemann R, et al. Assessment of modulated cytostatic drug resistance by automated γ H2AX analysis. *Cytometry A.* 2015 Aug;87(8):724-32. doi: 10.1002/cyto.a.22667. Epub 2015 Apr 2.
38. Xia CQ, Smith PG. Drug efflux transporters and multidrug resistance in acute leukemia: therapeutic impact and novel approaches to mediation. *Mol Pharmacol.* 2012 Dec;82(6):1008-21. doi: 10.1124/mol.112.079129. Epub 2012 Jul 23.
39. Simi S, Ballardin M, Casella M, et al. Is the genotoxic effect of magnetic resonance negligible? Low persistence of micronucleus frequency in lymphocytes of individuals after cardiac scan. *Mutat Res.* 2008 Oct 14;645(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.mrfmm.2008.08.011. Epub 2008 Aug 30.
40. Lee JW, Kim MS, Kim YJ, et al. Genotoxic effects of 3 T magnetic resonance imaging in cultured human lymphocytes. *Bioelectromagnetics.* 2011 Oct;32(7):535-42. doi: 10.1002/bem.20664. Epub 2011 Mar 15.
41. Fiechter M, Stehli J, Fuchs TA, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging on human lymphocyte DNA integrity. *Eur Heart J.* 2013 Aug;34(30):2340-5. doi: 10.1093/eurheartj/eh184. Epub 2013 Jun 21.
42. Lancellotti P, Nchimi A, Delierneux C, et al. Biological effects of cardiac magnetic resonance on human blood cells. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015 Sep;8(9):e003697. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003697.
43. Reddig A, Fatahi M, Friebe B, et al. Analysis of DNA double-strand breaks and cytotoxicity after 7 tesla magnetic resonance imaging of isolated human lymphocytes. *PLoS One.* 2015 Jul 15;10(7):e0132702. doi: 10.1371/journal.pone.0132702. eCollection 2015.
44. Fatahi M, Reddig A, Vijayalaxmi, et al. DNA double-strand breaks and micronuclei in human blood lymphocytes after repeated whole body exposures to 7T magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2016 Jun;133:288-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.023. Epub 2016 Mar 16.
45. Reddig A, Fatahi M, Roggenbuck D, et al. Impact of in vivo highfield-strength and ultrahigh-field-strength MR imaging on DNA double-strand-break formation in human lymphocytes. *Radiology.* 2017 Mar;282(3):782-9. doi: 10.1148/radiol.2016160794. Epub 2016 Sep 30.
46. Friebe B, Godenschweiger F, Fatahi M. The potential toxic impact of different gadolinium-based contrast agents combined with 7-T MRI on isolated human lymphocytes. *Eur Radiol Exp.* 2018 Nov 28;2(1):40. doi: 10.1186/s41747-018-0069-y.
47. Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1323-31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.057.
48. Rube CE, Fricke A, Schneider R, et al. DNA repair alterations in children with pediatric malignancies: novel opportunities to identify patients at risk for high-grade toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 1;78(2):359-69. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.052. Epub 2010 Feb 12.
49. Souliotis VL, Vlachogiannis NI, Pappa M, et al. DNA Damage Response and Oxidative Stress in Systemic Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 20;21(1):55. doi: 10.3390/ijms21010055.
50. Davies RC, Pettijohn K, Fike F, et al. Defective DNA Double-Strand Break Repair in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):568-78. doi: 10.1002/art.33334.
51. Souliotis VL, Sfrikakis PP. Increased DNA double-strand breaks and enhanced apoptosis in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2015 Jul;24(8):804-15. doi: 10.1177/0961203314565413. Epub 2014 Dec 26.
52. Namas R, Renauer P, Ogenovskii M, et al. Histone H2AX phosphorylation as a measure of DNA double-strand breaks and a marker of environmental stress and disease activity in lupus. *Lupus Sci Med.* 2016 Apr 29;3(1):e000148. doi: 10.1136/lupus-2016-000148. eCollection 2016.
53. Bassi C, Xavier DJ, Palomino G, et al. Efficiency of the DNA repair and polymorphisms of the XRCC1, XRCC3 and XRCC4 DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008 Nov;17(11):988-95. doi: 10.1177/0961203308093461.
54. Fell VL, Schild-Poulter C. The Ku heterodimer: Function in DNA repair and beyond. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Jan-Mar;763:15-29. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.06.002. Epub 2014 Jul 4.
55. Schmidt E, Tony HP, Brocker EB, Kneitz C. Sun-induced lifethreatening lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:35-40. doi: 10.1196/annals.1422.004.
56. Shao L, Fujii H, Colmegna I, et al. Deficiency of the DNA repair enzyme ATM in rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1435-49. doi: 10.1084/jem.20082251. Epub 2009 May 18.
57. Souliotis VL, Vlachogiannis NI, Pappa M. DNA damage accumulation, defective chromatin organization and deficient DNA repair capacity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 2019 Jun;203:28-36. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.009. Epub 2019 Mar 28.
58. Galita G, Brzezinska O, Gulbas I, et al. Increased Sensitivity of PBMCs Isolated from Patients with Rheumatoid Arthritis to DNA Damaging Agents Is Connected with Inefficient DNA Repair. *J Clin Med.* 2020 Apr 1;9(4):988. doi: 10.3390/jcm9040988.
59. Palomino GM, Bassi CL, Wastowski IJ, et al. Patients with systemic sclerosis present increased DNA damage differentially associated with DNA repair gene polymorphisms. *J Rheumatol.* 2014 Mar;41(3):458-65. doi: 10.3899/jrheum.130376. Epub 2014 Feb 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.04.2023/25.05.2023/27.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

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 №1021051402790-6 "Study of immunopathology, diagnosis and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases."

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.

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

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

Принципы уратснижающей терапии: восемь шагов к успеху

Желябина О.В.¹, Елисеев М.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

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

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

Лечение такого серьезного системного заболевания, как подагра, зачастую проводится некорректно, несмотря на наличие большого числа рекомендаций и лекарственных препаратов. Нежелание некоторых врачей следовать современным руководствам по ведению больных подагрой является одним из факторов плохой приверженности пациентов терапии. В обзоре рассмотрены современные подходы к лечению подагры, предусматривающие долгосрочное регулирование уровня МК в сыворотке.

Ключевые слова: подагра; лечение; современные рекомендации.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС, Ли́ла АМ. Принципы уратснижающей терапии: восемь шагов к успеху. Современная ревматология. 2023;17(3):104–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-104-110

Principles of urate-lowering therapy: eight steps to success

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

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

Treatment of such a serious systemic disease as gout is often carried out incorrectly, despite the presence of a large number of recommendations and drugs. The reluctance of some doctors to follow current recommendations for the management of patients with gout is one of the factors for poor adherence of patients to therapy. The review considers modern approaches to the treatment of gout, which provide for long-term strategies for lowering of serum uric acid level.

Keywords: gout; treatment; modern recommendations.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS, Lila AM. Principles of urate-lowering therapy: eight steps to success. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):104–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-104-110

Подагра – хроническое заболевание, связанное с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН), которое проявляется повторяющимися эпизодами тяжелого острого воспалительного артрита (обострение подагры). Приступы подагры чрезвычайно болезненны, а рецидивирующая гиперурикемия (ГУ) приводит к хроническому поражению суставов [1].

Некоторые пациенты и врачи рассматривают подагру только как серию острых эпизодов воспаления суставов, в то же время такие обострения являются следствием отложения МУН в суставах, сухожилиях и сопровождаются патологическим воздействием на сердечно-сосудистую систему, почки, желудочно-кишечный тракт [2, 3]. ГУ – единственная причина подагры, поэтому успешное лечение зависит от своевременного назначения уратснижающей терапии (УСТ), обеспечивающей коррекцию ГУ как непосредственной причины формирования и отложения уратов. А основная цель лечения подагры – стойкое снижение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и полное растворение МУН, которое

способствует исчезновению клинических симптомов, предотвращению развития хронических осложнений подагры и коморбидных заболеваний [4].

В настоящем обзоре рассмотрены основанные на фактических данных современные подходы к лечению подагры, предусматривающие долгосрочное регулирование уровня МК в сыворотке.

1. Когда назначать УСТ?

Существуют разные мнения по этому вопросу. Появляется все больше данных о потенциальной пользе снижения уровня МК при сопутствующих заболеваниях, включая почечную и сердечно-сосудистую патологию [5, 6], но в интервенционных исследованиях убедительных доказательств такого подхода не получено. В предыдущих руководствах не рекомендовалось использовать УСТ после первой атаки острого артрита [7–9].

Согласно последним рекомендациям [10], у большинства пациентов постоянную УСТ следует начинать сразу после

установления диагноза подагры, т. е. УСТ показана во всех случаях подагры, протекающей с рецидивами приступов артрита (причем достаточно всего одного повторного приступа в течение года), во всех случаях хронического артрита, при наличии тофусов, подагрической артропатии, при выявлении сывороточного уровня МК >480 мкмоль/л [10]. УСТ должна быть начата независимо от локализации тофусов (внутриклеточные, подкожные, внутрикостные) и способа их выявления (осмотр, УЗИ, рентгенография, двухэнергетическая компьютерная томография – ДЭКТ – и др.).

У молодых пациентов (до 40 лет) УСТ проводится уже после первого приступа и подтверждения диагноза подагры. В молодом возрасте подагра протекает тяжелее, склонна к быстрому прогрессированию, поражению органов-мишеней, особенно почек. Терапию также следует назначать сразу после первого приступа артрита при наличии патологии почек, особенно хронической болезни почек (ХБП), так как снижение уровня МК в сыворотке может замедлить ее развитие [11].

В других случаях (при неосложненной подагре) УСТ показана при неэффективности нефармакологических методов лечения. Считается, что решение о назначении УСТ должно обсуждаться с пациентом и приниматься в каждом случае индивидуально с учетом возраста, уровня МК в сыворотке, сопутствующих заболеваний, тяжести обострений, наличия тофусов.

Если же исходить из положения, что кристаллы уратов при подагре – основная причина развития локального воспаления в сосудистой стенке и почках, независимо от частоты приступов артрита, разумно начинать УСТ сразу после установления диагноза подагры.

Назначение УСТ показано практически всем пациентам с установленным диагнозом подагры.

2. Какой уратснижающий препарат выбрать?

Препаратами первой линии терапии подагры являются ингибиторы ксантиноксидазы (КО), что отражено во всех актуальных клинических рекомендациях по лечению болезни. В Российской Федерации зарегистрированы два из трех препаратов, одобренных для применения у пациентов с подагрой, – аллопуринол и фебуксостат (еще один препарат – топироссостат – на сегодняшний день доступен только в Японии). Препараты с другими механизмами действия в нашей стране не зарегистрированы.

Ингибиторы КО блокируют выработку уратов и уменьшают ГУ, независимо от того, вызвана она гиперпродукцией уратов или недостаточной экскрецией уратов через желудочно-кишечный тракт или почки (последняя составляет примерно 90% первичной ГУ). При длительном применении соответствующие дозы ингибиторов КО могут предотвращать отложение МУН и растворять уже отложившиеся кристаллы, включая тофусы. Скорость растворения кристаллов обычно пропорциональна достигнутой степени снижения уровня МК [12].

Аллопуринол, ингибитор КО, представляет собой пирозолопиримидин и аналог гипоксантина, уратснижающий эффект которого обусловлен уменьшением окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Благодаря длительному опыту применения, доказанной эффективности и

низкой цене аллопуринол остается препаратом выбора для лечения больных с нормальной функцией почек, по крайней мере в тех случаях, когда расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) превышает 60 мл/мин/1,73 м². В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, как и аллопуринол, ингибирующий КО, хотя и в меньшей степени. В неизменном виде выводится менее трети аллопуринола (20% – с калом, 10% – при почечной экскреции), остальное количество экскретируется почками в виде оксипуринола. Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут с последующим медленным (каждые 2–4 нед) ее титрованием до достижения целевого уровня МК [7, 8]. Максимально допустимая суточная доза – 900 мг [7, 13]. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч) эффективное ингибирование КО поддерживается 24 ч, и всю суточную дозу препарата больной может принять одномоментно. Дозу аллопуринола следует повышать на 50–100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови. Если рСКФ составляет от 30 до 60 мл/мин/1,73 м², применять аллопуринол следует с осторожностью и в качестве альтернативы можно рассматривать фебуксостат [14].

Тяжелые кожные реакции являются наиболее опасными побочными эффектами аллопуринола. Поэтому терапию начинают с низкой дозы, постепенно увеличивая ее, пока не будет достигнут целевой уровень МК, это снижает частоту кожных неблагоприятных реакций (НР) [15, 16]. У пациентов с рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м², особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, начальная доза аллопуринола может быть ниже (50 мг/сут), последующее наблюдение должно быть более частым, а увеличение дозы – более медленным. Почечная недостаточность долгое время считалась фактором риска развития кожных НР, что требовало корректировки максимальной дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина [17]. И хотя это историческое правило сейчас оспаривается [18], к назначению аллопуринола при ХБП нужно подходить с осторожностью и по возможности избегать его применения у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², отдавая предпочтение фебуксостату [19].

Фебуксостат – непуриновый (производное 2-арилтиазола), селективный в отношении КО препарат (аллопуринол ингибирует и ряд других ферментов, например тиопуринометилтрансферазу). Более 99% фебуксостата связывается с белками плазмы, далее он метаболизируется в печени, где конъюгируется с помощью ферментной системы уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы и частично окисляется посредством ферментов семейства цитохрома P450. Часть препарата экскретируется с мочой, не приводя к прогрессированию почечной недостаточности и увеличению числа других НР [20–22]. Фебуксостат является эффективной альтернативой аллопуринолу в случаях ХБП, его можно с осторожностью применять даже у пациентов рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², у которых он, согласно данным нескольких исследований, сохраняет свои профили эффективности и безопасности [23, 24].

Фебуксостат используется в двух дозах – 80 и 120 мг/сут, титрование дозы необязательно, что уменьшает время ее подбора. Вся суточная доза препарата назначается за один прием, пища не влияет на всасывание и метаболизм [19]. В пожилом и старческом возрасте препарат может использоваться также без коррекции дозы. Помимо безопасного

применения при почечной недостаточности, для фебуксостата характерен и хороший профиль безопасности в целом, в том числе благодаря низкой по сравнению с аллопурином вероятности развития тяжелых кожных реакций [25, 26]. До последнего времени считалось, что фебуксостат нужно с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако данные недавнего крупного мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) [27], а также последних метаанализов, посвященных сравнительной оценке сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола, этого не подтвердили [28, 29]. В рекомендациях 2022 г. по управлению сердечно-сосудистым риском при ревматических заболеваниях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата подчеркнуто, что на выбор одного из двух указанных препаратов наличие сердечно-сосудистой патологии не должно оказывать влияния [30].

Препарат первой линии терапии подагры – аллопуринол. Фебуксостат – препарат выбора при непереносимости и/или неэффективности аллопуринола, а также при наличии ХБП.

3. Как долго продолжать УСТ?

Подагра нередко ошибочно считается острым заболеванием. Такое восприятие болезни пациентами является основным препятствием для своевременного назначения УСТ. Чтобы быть успешной, УСТ должна применяться длительно, что позволит предотвратить образование кристаллов МУН, обладающих мощными провоспалительными и прооксидантными свойствами [2]. Растворение кристаллов МУН очень медленный процесс. По данным ДЭКТ вымывание кристаллов МУН из тканей было неполным даже после 2 лет лечения, когда целевое значение МК в сыворотке составляло <360 мкмоль/л [31, 32].

Интересно, что ни в одних клинических рекомендациях УСТ не рассматривается как «пожизненная». Предполагается, что она может быть отменена, например после хирургического лечения ожирения, а также при других нечасто встречающихся состояниях, но убедительных данных для подобного заключения пока не получено. F. Perez-Ruiz и соавт. [33] наблюдали пациентов с подагрой, не имевших приступов в течение 5 лет, у которых УСТ была прекращена. В результате артрит рецидивировал, когда уровень МК в сыворотке составлял $\geq 7,0$ мг/дл (420 мкмоль/л), и чем выше был этот показатель, тем быстрее возобновлялись приступы. Поэтому в рекомендациях обсуждается не длительность терапии, а уровень МК, который должен быть достигнут у больного и поддерживаться на протяжении всей жизни.

Для поддержания целевого уровня МК в сыворотке необходим постоянный прием уратснижающих препаратов.

4. Целевой уровень МК

Кристаллы МУН провоцируют приступы подагры, главным образом вследствие активации инфламасом [34], накапливаясь в тофусах и вызывая костные эрозии. Пациенты должны понимать, что избавление от кристаллов МУН в конечном счете приведет к исчезновению приступов подагры,

тофусов, а также к предотвращению уратной артропатии. Пациентов следует информировать о том, что растворение кристаллов МУН возможно только при длительном снижении концентрации МК в сыворотке крови [35] до уровня значительно ниже точки насыщения МУН [36]. Таким образом, уровень МК в сыворотке должен составлять <360 мкмоль/л (60 мг/л), а по возможности быть <300 мкмоль/л (50 мг/л) у всех больных подагрой. После достижения этой цели лечение необходимо продолжать. Доказана связь между нагрузкой тканей кристаллами МУН и риском обострения подагры [37, 38], а также четкая связь между снижением уровня МК в сыворотке и уменьшением частоты приступов подагры. Поэтому необходимо, чтобы у большинства пациентов уровень МК, вероятно, составлял <300 мкмоль/л [39]. Стабильно удерживаемый уровень МК <300 мкмоль/л – цель, которая должна быть достигнута не только у пациентов с подкожными тофусами, но и у всех пациентов с подагрой, чтобы сократить время персистенции кристаллов МУН. Содержание МК в сыворотке может меняться даже при фиксированных дозах уратснижающих препаратов, поэтому необходим его обязательный мониторинг. Хотя пока неясно, как часто следует определять концентрацию МК, предполагается, что это необходимо делать как минимум 1–2 раза в год [40]. По-видимому, при тяжелой подагре следует ориентироваться на целевой уровень МК ≤ 300 мкмоль/л, тогда как при редких приступах и отсутствии тофусов может оказаться достаточным снижение концентрации МК до 360 мкмоль/л [15].

В 7 недавних плацебо-контролируемых исследованиях препаратов, снижающих уровень МК, с различными механизмами действия (урикозурический препарат лезинурад, ингибиторы КО, уриказа) наблюдалась более высокая смертность или тенденции к более высокой смертности у больных подагрой с наибольшим снижением содержания МК в сыворотке. Более высокая смертность, связанная с более интенсивным снижением уровня МК, соответствует U-образной его связи со смертностью, отмечавшейся в некоторых обсервационных исследованиях, хотя не все они согласуются друг с другом [41, 42]. Только в двух руководствах обсуждается потенциальный риск низкого уровня МК в сыворотке крови. В них указано на связь между неврологических расстройств и низким уровнем МК в обсервационных исследованиях или субанализе исследований, но не определено пороговое значение низкого уровня МК в сыворотке, которое может обусловить отрицательные исходы [9, 7].

В целом возможность достижения и длительного поддержания целевого уровня МК в крови максимально высока: по нашим данным, для фебуксостата она превышает 87%, причем независимо от исходной функции почек [19]. Регистрация в Российской Федерации в 2015 г. фебуксостата (Аденурик®) радикально изменила прогноз для огромного числа пациентов, резистентных к иной уратснижающей терапии. Так, последовательное титрование дозы аллопуринола до максимального возможного позволило достичь целевого уровня МК сыворотки только в 53% случаев, а применение фебуксостата у оставшихся 47% пациентов способствовало снижению уровня урикемии ниже целевого у 85% из них [43].

Целевой уровень МК для всех пациентов с подагрой составляет <360 мкмоль/л, при тяжелой тофусной подагре – <300 мкмоль/л.

5. Профилактика приступов артрита после назначения УСТ

При использовании любого уратснижающего препарата в первые месяцы терапии повышается риск обострения подагры [44]. Считается, что причиной такого ухудшения является дестабилизация физико-химического равновесия кристаллов МУН. Частота возникновения острых приступов подагры, вызванных УСТ, со временем снижается, но это снижение становится значимым лишь после года терапии и при условии, что сывороточный уровень МК остается низким [45]. Обострения, связанные с началом УСТ, необходимо предотвращать, т. е. параллельно с УСТ не менее 6 мес (при отсутствии противопоказаний) следует проводить профилактическую противовоспалительную терапию колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикоидами (ГК). Для профилактики обострений важно также начинать лечение с низких доз уратснижающих препаратов, постепенно наращивая их до достижения целевого уровня МК в сыворотке [46].

Колхицин используется для профилактики обострений подагрического артрита более 50 лет. Его переносимость зависит от дозы, профилактическая доза (0,5 мг 1 или 2 раза в день) обычно переносится лучше, чем более высокие дозы, используемые для купирования обострений острого подагрического артрита (1–1,5 мг при первых признаках обострения) [47]. НПВП должны назначаться с учетом противопоказаний и возможных НР. У пациентов, которые не переносят колхицин и НПВП, можно использовать ГК при отсутствии противопоказаний. В случае неэффективности или непереносимости стандартной противовоспалительной терапии (колхицин, НПВП, ГК) полезной альтернативой могут быть ингибиторы интерлейкина 1, причем как для купирования приступа, так и в качестве длительной профилактики обострения. Назначение профилактической противовоспалительной терапии позволяет начать УСТ, не дожидаясь полного купирования артрита.

Профилактическая противовоспалительная терапия при назначении УСТ – залог хорошей приверженности лечению.

6. Значение диеты

Существует большой интерес к использованию диеты в качестве дополнения для оптимизации лечения подагры и/или для пациентов, имеющих противопоказания для УСТ. Но влияние диеты на течение подагры остается спорным. В нескольких исследованиях оценивали вклад в ГУ как генетических, так и диетических факторов. В мета-анализе 6 когортных исследований (n=16 760) различия в уровне МК в сыворотке крови в общей популяции лучше объяснялись влиянием генетических факторов по сравнению с употребляемыми продуктами, включая пиво, вино, другие спиртные напитки, безалкогольные напитки, обезжиренное молоко и мясо [48]. Каждый из этих продуктов обусловил примерно 1% изменений концентрации МК в сыворотке, в то время как генетические полиморфизмы – 23,9%. Имеющиеся данные о влиянии диеты на ГУ и подагру в значительной степени экстраполированы из исследований у лиц без подагры. Различные диетические подходы могут иметь небольшое влияние на уровень МК в сыворотке, и у большинства пациентов этого эффекта будет недостаточно для адекватного

лечения подагры. Поэтому диету можно рассматривать только как дополнительную меру, а основным средством достижения уровня МК, необходимого для контроля активности подагры, должна быть фармакологическая терапия.

Только соблюдением диеты (как с ограничением пуриносодержащих продуктов, так и любой другой) достичь и тем более длительно удерживать целевой уровень МК у пациентов с подагрой практически невозможно.

7. Высокая коморбидность

Подагра представляет собой хроническое метаболическое заболевание, часто связанное с сопутствующей патологией (артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы), которая ухудшает прогноз у больных по сравнению с общей популяцией [4, 49]. Кроме того, некоторые сопутствующие нарушения, особенно ожирение и гипертриглицеридемия, способствуют развитию ГУ, и их лечение очень важно для снижения уровня МК в сыворотке [50, 51]. По поводу сопутствующих заболеваний пациенты с подагрой могут получать препараты, повышающие уровень МК (тиазидные и петлевые диуретики, бета-блокаторы, аспирин в низких дозах, циклоспорин, такролимус, пиразинамид, этамбутол). По возможности их желательно заменять средствами, снижающими содержание МК (лозартан, фенофибрат, аторвастатин, амлодипин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4) [52–54]. Скрининг, лечение и мониторинг ХБП занимают центральное место в ведении пациентов с подагрой, что объясняется, во-первых, причинно-следственной связью между снижением функции почек и повышением уровня МК, а, во-вторых, влиянием, которое уровень СКФ оказывает на выбор профилактики и лечения обострений подагры [55].

8. Приверженность терапии

Приверженность лечению у пациентов с подагрой крайне низкая [56]. Зачастую после успешного купирования острого артрита они пропадают из поля зрения врача до развития новых приступов и осложнений. Рекомендации различных ревматологических обществ подчеркивают, что приверженность длительной УСТ является залогом успешного лечения подагры и не может быть достигнута без тщательного и своевременного предоставления ключевой информации пациентам [7, 8], что подтверждено данными крупного РКИ [39].

Лечащий врач должен проинформировать пациента о важности достижения целевого уровня МК в сыворотке для растворения кристаллов МУН, необходимости длительной УСТ и других основных принципах лечения. Результаты недавних исследований отчетливо показали, что хорошо информированные и образованные пациенты с подагрой могут эффективно лечиться [39]. Начиная с первых посещений врача, пациенты должны быть осведомлены о главных принципах терапии заболевания и участвовать в принятии решений [57].

Подагра – частое и серьезное заболевание, однако ее лечение зачастую проводится некорректно. С этим нельзя мириться, так как подагра является наиболее изученной и наиболее излечимой из ревматических болезней. Ключ к успеху – своевременное и адекватное назначение УСТ и контроль за соблюдением врачебных назначений. Например, в Великобри-

тании лечение подагры под наблюдением медсестры оказалось более эффективным и экономически выгодным по сравнению с обычным подходом к ведению пациента [39]. А строгий вра-

чебный контроль за соблюдением рекомендаций по эскалации дозы аллопуринола вплоть до максимально возможной позволил добиться целевого уровня МК у 86% больных [58].

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

- Ofanoa M, Ofanoa SM, Heather M, et al. Design and implementation of a Pacific intervention to increase uptake of urate-lowering therapy for gout: a study protocol. *Int J Equity Health*. 2021 Dec 23;20(1):262. doi: 10.1186/s12939-021-01601-4.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765-70. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201687
- Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-9. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):654-61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124. Epub 2014 Aug 19.
- Gupta MK, Singh JA. Cardiovascular Disease in Gout and the Protective Effect of Treatments Including Urate-Lowering Therapy. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):531-41. doi: 10.1007/s40265-019-01081-5.
- Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1; 57(suppl_1):i47-i50. doi: 10.1093/rheumatology/kex432.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct; 64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):e1-e20. doi: 10.1093/rheumatology/kex156.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun;72(6):879-95. doi: 10.1002/art.41247. Epub 2020 May 11.
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378. Epub 2013 Sep 15.
- Perez-Ruiz F, Dalbeth N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):658-68. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1372-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a. Epub 2007 May 23.
- 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.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Apr;12(4):235-42. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132. Epub 2015 Sep 29.
- Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Apr;65(4):578-84. doi: 10.1002/acr.21817.
- 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.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):412-21. doi: 10.1002/art.30119.
- Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН и др. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-7. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, et al. Efficacy of febuxostat in patients with gout, depending on renal function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(3):140-7. (In Russ.)].
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med*. 2002 Sep 15;33(6):774-97. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00956-5.
- Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*. 2005 Mar 4;76(16):1835-47. doi: 10.1016/j.lfs.2004.10.031. Epub 2005 Jan 18.
- Alexander SP, Fabbro D, Kelly E, et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: Enzymes. *Br J Pharmacol*. 2017 Dec;174 Suppl 1(Suppl Suppl 1):S272-S359. doi: 10.1111/bph.13877.
- Juge PA, Truchetet ME, Pillobout 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. Epub 2016 Nov 4.
- Kim SH, Lee SY, Kim JM, et al. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020 Jul;35(4):998-1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423. Epub 2019 Apr 8.
- 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.
- Love BL, Barrons R, Veverka A, et al. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
- Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. Epub 2020 Nov 9.
- Gao L, Wang B, Pan Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Jul; 44(7):907-16. doi: 10.1002/clc.23643. Epub 2021 May 20.
- Al-Abdoun A, Khan SU, Barbarawi M, et al. Effects of Febuxostat on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Revi-

- ew and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Aug 5;4(4):434-42. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.012. eCollection 2020 Aug.
30. Drosos GC, Vedder 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. Epub 2022 Feb 2.
31. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1739-46. doi: 10.1002/art.40929. Epub 2019 Aug 12.
32. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):150-6. doi: 10.1002/art.41063. Epub 2019 Dec 10.
33. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):4002-6. doi: 10.1002/art.30649.
34. Martinon F, Pettrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11.
35. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):427-34. doi: 10.1002/acr.23607.
36. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):141-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.002. Epub 2015 Mar 14.
37. Pascart T, Grandjean A, Capon B, et al. Monosodium urate burden assessed with dual-energy computed tomography predicts the risk of flares in gout: a 12-month observational study: MSU burden and risk of gout flare. *Arthritis Res Ther*. 2018 Sep 17;20(1):210. doi: 10.1186/s13075-018-1714-9.
38. Dalbeth N, Nicolaou S, Baumgartner S, et al. Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):364-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212046. Epub 2017 Nov 16.
39. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1403-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
40. Robinson PC, Dalbeth N, Donovan P. The Cost-effectiveness of Biannual Serum Urate (SU) Monitoring after Reaching Target in Gout: A Health Economic Analysis Comparing SU Monitoring. *J Rheumatol*. 2018 May;45(5):697-704. doi: 10.3899/jrheum.170199. Epub 2018 Feb 15.
41. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, et al. Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy. *Am J Med*. 2019 Apr;132(4):457-67. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.010. Epub 2019 Jan 3.
42. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-8. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate-reducing therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-8. (In Russ.)].
43. Chikina MN, Eliseev MS, Sheliabina OV. AB0920 Application of the EULAR 2016 Guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (Data of six-month prospective study). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1761. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-EULAR.5171.
44. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks when prescribing urate-reducing therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):760-6. (In Russ.)].
45. Tillemann JA, Desimone EM II, McAuliffe R. Urate-lowering therapy for prevention and treatment of gout flare. *US Pharm*. 2017;42(3):33-7.
46. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2021;15(2):50-6. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56.
47. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). *Современная ревматология*. 2021;15(4):50-5. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
48. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, et al. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018 Oct 10;363:k3951. doi: 10.1136/bmj.k3951.
49. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374-80. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Factors influencing the development of type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a long-term prospective study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(3):374-80. (In Russ.)].
50. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2145-8. doi: 10.1093/rheumatology/key229.
51. Li X, Meng X, He Y, et al. Genetically determined serum urate levels and cardiovascular and other diseases in UK Biobank cohort: A phenome-wide mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2019 Oct 18;16(10):e1002937. doi: 10.1371/journal.pmed.1002937. eCollection 2019 Oct.
52. Hori T, Ouchi M, Otani N, et al. The uricosuric effects of dihydropyridine calcium channel blockers in vivo using urate underexcretion animal models. *J Pharmacol Sci*. 2018 Apr;136(4):196-202. doi: 10.1016/j.jphs.2017.11.011. Epub 2018 Mar 8.
53. Waldman B, Ansqer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9. Epub 2018 Feb 26.
54. Паневин ТС, Желябина ОВ, Елисеев МС и др. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Сахарный диабет. 2020;23(4):349-56. [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, et al. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Sakharnyi diabet*. 2020;23(4):349-56. (In Russ.)].
55. Stack AG, Johnson ME, Blak B, et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open*. 2019 Aug 28;9(8):e031550. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031550.
56. Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология*. 2021;15(3):62-8. [Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremen-*

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

naya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):62-8. (In Russ.].
doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
57. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;

72(6):826-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676. Epub 2012 Jun 7.
58. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». РМЖ.

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. *RMZh*. 2022;(6):17-22. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.04.2023/24.05.2023/26.05.2023

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 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.

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

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

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

Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема

Каратеев А.Е.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Загородний Н.В.^{3,4}, Алексеева Л.И.^{1,2}, Архипов С.В.¹,
Арьков В.В.⁵, Макаров М.С.¹, Рачин А.П.⁶, Широков В.А.⁷, Хохлова М.Н.¹,
Нестеренко В.А.¹

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ⁵ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города

Москвы», Москва; ⁶Национальная Ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва;

⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

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

³Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; ⁴Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁵Россия, 105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53; ⁶Россия, 119361, Москва, ул. Большая Очаковская, 12;

⁷Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Хроническая боль в области плечевого сустава (ХБОП) — клинический синдром, связанный с воспалительным и дегенеративным поражением структур скелетно-мышечной системы, характеризующийся персистирующей в течение не менее 3 мес болью в области плечевого сустава (ПС), возникающей или усиливающейся при функциональной активности в данной области. Частота ХБОП в современной популяции достигает 20–33%, это одна из ведущих причин серьезных страданий, утраты трудоспособности и обращений за медицинской помощью.

Основными причинами ХБОП являются синдром сдавления ротаторов плеча (субакромиальный импинджмент-синдром), кальцифицирующий тендинит, адгезивный капсулит, остеоартрит ПС и акромиально-ключичного сустава. Точная диагностика этих заболеваний необходима для правильного выбора тактики лечения. Дифференциальная диагностика осуществляется с использованием тестов, оценивающих функцию ПС и мышц вращающей манжеты плеча (тесты Нира, Спида, Хокинса и др.), а также инструментальных методов исследования (ультразвуковое, магнитно-резонансное, рентгенологическое). При ХБОП необходимо исключить септические, онкологические, висцеральные, системные ревматические и другие заболевания, а также скелетно-мышечную патологию шейного отдела позвоночника, верхней части груди и спины, которая может быть причиной боли в области ПС.

Терапия заболеваний, вызывающих ХБОП, должна быть персонализированной и комплексной, направленной на максимально полный контроль боли и восстановление функции. С этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты, локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами, гиалуроновой кислотой, обогащенной тромбоцитами плазмой. В ряде случаев показаны миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты, локальные инъекции ботулотоксина типа А. Принципиальную роль в лечении ХБОП играют методы физиотерапии и медицинской реабилитации.

Ключевые слова: хроническая боль в области плечевого сустава; синдром сдавления ротаторов плеча; кальцифицирующий тендинит; адгезивный капсулит; остеоартрит плечевого и акромиально-ключичного сустава; диагностика; лечение.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Загородний НВ, Алексеева ЛИ, Архипов СВ, Арьков ВВ, Макаров МС, Рачин АП, Широков ВА, Хохлова МН, Нестеренко ВА. Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема. Современная ревматология. 2023;17(3):111–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-111-120

Council of Experts: chronic shoulder pain as a multidisciplinary problem

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}, Zagorodniy N.V.^{3,4}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Arkhipov S.V.¹,
Arkov V.V.⁵, Makarov M.S.¹, Rachin A.P.⁶, Shirokov V.A.⁷, Khokhlova M.N.¹,
Nesterenko V.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow; ⁴RUDN University, Moscow; ⁵Moscow Scientific and Practical Center for

Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Moscow Department of Health, Moscow;

⁶National Association of Experts in Comorbid Neurology, Moscow; ⁷Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

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

³10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia; ⁴6, Mikluho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia;

⁵53, Zemlyanoy Val Street, Moscow 105120, Russia; ⁶12, Bolshaya Ochakovskaya Street, Moscow;

⁷3, Repin Street, Yekaterinburg 620028, Russia

Chronic shoulder pain (CSP) is a clinical syndrome associated with inflammatory and degenerative musculoskeletal changes, characterized by pain in the shoulder that persists for at least 3 months, arising or aggravated by functional activity in this area. The frequency of CSP in the modern population reaches 20–33%, it is one of the leading causes of severe suffering, disability and seeking for medical attention.

The main causes of CSP are shoulder rotator impingement syndrome (subacromial impingement syndrome), calcific tendinitis, adhesive capsulitis, shoulder and acromioclavicular joint osteoarthritis. Accurate diagnosis of these diseases is necessary for the correct choice of treatment. Differential diagnosis is carried out using tests that evaluate the function of the shoulder joint and the rotator cuff muscles (Neer, Speed, Hawkins tests, etc.), as well as using instrumental methods (ultrasound, magnetic resonance tomography, X-ray). In CSP, it is necessary to exclude septic, oncological, visceral, systemic rheumatic and other diseases, as well as musculoskeletal pathology of the cervical spine, upper chest and back, which can cause pain in the shoulder region.

Therapy for diseases that cause CSP should be personalized and complex, aimed at maximum pain control and restoration of function. For this purpose, non-steroidal anti-inflammatory drugs, local injection therapy with glucocorticoids, hyaluronic acid, and platelet-rich plasma are used. In some cases, muscle relaxants, antidepressants, anticonvulsants, local injections of botulinum toxin type A are indicated. Physiotherapy and medical rehabilitation methods play a fundamental role in the treatment of CSP.

Keywords: *chronic shoulder pain; impingement syndrome; calcific tendinitis; adhesive capsulitis; osteoarthritis of the shoulder and acromioclavicular joint; diagnostics; treatment.*

Contact: *Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru*

For reference: *Karateev AE, Lila AM, Zagorodniy NV, Alekseeva LI, Arkhipov SV, Arkov VV, Makarov MS, Rachin AP, Shirokov VA, Khokhlova MN, Nesterenko VA. Council of Experts: chronic shoulder pain as a multidisciplinary problem. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):111–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-111-120*

Хроническая боль в области плечевого сустава (ХБОП) – серьезная медицинская проблема, одна из наиболее частых причин развития хронической скелетно-мышечной боли, утраты трудоспособности и снижения качества жизни в современной популяции [1–3]. Хотя боль в плече входит в круг профессиональных интересов представителей многих специальностей – ревматологов, травматологов-ортопедов, неврологов, терапевтов, реабилитологов, – четкие рекомендации по ее диагностике и лечению не разработаны. До настоящего времени в нашей стране для обозначения поражения околосуставных мягких тканей области плечевого сустава (ПС) нередко используется неопределенный архаичный термин «плечелопаточный периартрит», которым обозначают нозологические формы различной природы и локализации. Ведение пациентов с заболеваниями области ПС не стандартизировано, что нередко приводит к несогласованности и недостаточной преемственности в действиях врачей первичного звена и узких специалистов.

При этом очевидно, что успешное лечение заболеваний области ПС, особенно проведение локальной инъекционной терапии (ЛИТ), возможно лишь после их точной диагностики. Стратегия терапии пациентов с ХБОП должна основываться на комплексном патогенетическом подходе и эффективном взаимодействии различных звеньев здравоохранения.

Целью настоящего совета экспертов являлось определение базовых положений для создания междисциплинарной концепции ХБОП. В ходе обсуждения были указаны основные заболевания, определяющие ее развитие, представлены принципы обследования пациентов с этим клиническим синдромом, обозначены ключевые методы лечения и реабилитации.

Эпидемиология

ХБОП – клинический синдром, связанный с воспалительным и дегенеративным поражением структур скелетно-мышечной системы, характеризующийся персистирующей в течение не менее 3 мес болью в ПС, возникающей или усиливающейся при функциональной активности в данной области.

ХБОП – один из наиболее частых вариантов хронической скелетно-мышечной боли после неспецифической боли в спине и остеоартрита (ОА) коленных и тазобедренных суставов [4]. В современной популяции распространенность этого синдрома достигает 20–33% [3]. Согласно данным метаанализа 20 исследований (n=40 487), боль в плече возникает в 13,4–56,6% случаев [5]. Частота синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП), или субакромиального импинджмент-синдрома, колеблется от 4,6 до 46,0% в зависимости от изучаемой популяции [3]. Адгезивный капсулит ПС поражает от 2 до 5% жителей Земли и наблюдается у 30% пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа 50 лет и старше [6]. Кальцифицирующий тендинит является причиной ХБОП в 7–17% случаев [7]. Рентгенологические признаки ОА ПС (гленоумерального сустава) и ОА акромиально-ключичного сустава (АКС) выявляются примерно у 16–20% лиц среднего возраста и 50–80% лиц старших возрастных групп [8, 9].

Патогенез

Причинами ХБОП являются различные заболевания костно-мышечной системы, но их патогенез имеет много общего. Пусковым моментом развития патологии ПС часто становится травма или избыточное физическое напряжение,

которые вызывают комплекс некробиотических изменений, разрушение высокодифференцированных клеток и межклеточного матрикса, активацию катаболических процессов. Впоследствии развиваются воспалительные и дегенеративные (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация) изменения сухожилий (тендинит, тендопатия), области энтезисов (энтезит, энтезопатия), капсулы ПС (капсулит, синовит), хряща и субхондральной кости. Принципиальное значение имеют нарушения биомеханики, нестабильность ПС и коморбидная патология (кардиоваскулярные заболевания, СД 2-го типа, гипо- и гипертиреоз, ожирение и др.). При этом изменения сухожилий мышц-ротаторов плеча нередко сочетаются с ОА ПС и АКС [10–13]. Поражение сухожилий мышц приводит к болезненному гипертонусу последних, что усиливает боль и нарушения функции [14]. Формирование ХБОП сопровождается дисфункцией ноцицептивной системы – нейропластическими процессами, развитием центральной сенситизации (ЦС), депрессией и тревогой [15].

Для поражения мягких тканей данной области (ССРП, адгезивный капсулит ПС, кальцифицирующий тендинит) характерна стадийность течения, когда вначале возникает выраженная воспалительная реакция, которая сменяется дегенеративными изменениями и нарастающими нарушениями функции, а затем – стадия разрешения с постепенным восстановлением функциональной способности [4, 7, 11].

Основные заболевания, вызывающие ХБОП

Наиболее частой причиной острой боли в области ПС и ХБОП являются *тендинит (тендопатия)* и *энтезит (энтезопатия) мышц-ротаторов плеча* (надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной), развивающиеся в рамках *ССРП (M75.1)* – клинического синдрома, возникающего вследствие компрессии сухожилий мышц-ротаторов (в 90% случаев – надостной мышцы) между *lig. coracoacromiale* и шейкой плечевой кости при интенсивном отведении плеча [16–18]. Степень повреждения сухожилия при ССРП может широко варьироваться – от микротравмы до частичного или полного разрыва. Тканевое повреждение вызывает воспаление (на ранней стадии ССРП), а затем – дегенеративные изменения, существенно снижающие механическую прочность и способствующие развитию периферической гипералгезии. Для ССРП типична возрастная дихотомия: этим заболеванием страдают молодые люди, занятые спортом или физической работой с интенсивными нагрузками на плечевой пояс, а также лица пожилого возраста с серьезными коморбидными заболеваниями (СД 2-го типа, последствия инсульта и др.), при которых отмечаются нарушения биомеханики и системные трофические изменения, ведущие к повреждению сухожилий мышц даже при минимальном напряжении. ССРП сопровождается интенсивной болью в области ПС, возникающей при отведении плеча. Боль может сохраняться в покое и ночью, усиливаться при попытке лечь на пораженное плечо. Отмечаются выраженные нарушения функции, прежде всего ограничение отведения плеча. Патогномоничный признак ССРП – локальная болезненность в субакромиальной области, особенно интенсивная при формировании субакромиального бурсита [16–18]. ССРП нередко сочетается с *тендинитом/энтезитом сухожилия длинной головки бицепса (M75.2)*, при котором отмечается боль в переднелатеральной области ПС [19, 20].

Кальцифицирующий тендинит (M75.3) возникает на фоне тендинита мышц-ротаторов плеча (в основном надостной), для него характерно формирование перитендинозных оссификатов. Симптомами данной патологии являются боль в переднелатеральной области ПС, нередко в ночные и утренние часы, ограничение движений, болезненность, хруст и пальпируемое уплотнение в субакромиальной области. Оссификаты хорошо визуализируются при стандартной рентгенографии ПС. Кальцифицирующий тендинит в большинстве случаев имеет циклическое течение и самостоятельно разрешается через 6–12 мес [21, 22].

Адгезивный капсулит ПС, или «замороженное плечо» (M 75.0), – заболевание с неясной этиологией, наиболее часто возникающее при малоподвижном образе жизни, в основном у женщин и на фоне СД 2-го типа. Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный адгезивный капсулит, являющийся исходом или осложнением различных форм поражения сухожилий и связок плечелопаточной области, которые с течением времени бывает трудно выделить в общей картине заболевания. Патогенез адгезивного капсулита определяется выраженным воспалением, которое сменяется фиброзом капсулы ПС. При адгезивном капсулите отмечается ночная боль, особенно в положении лежа на стороне пораженной конечности. Ограничены практически все активные и пассивные движения в ПС, за исключением сгибания. Для этого заболевания типично циклическое течение: периоды интенсивной боли, нарастающие функциональные нарушения, вплоть до практически полного прекращения движений в ПС («заморозка»), и последующее разрешение («разморозка») через 6–24 мес после дебюта [23–25].

ОА ПС (ОА гленохумерального сустава, омартроз, M19.0, M19.1) присущи хроническое воспаление, дегенеративные изменения и снижение устойчивости к механическому стрессу всех тканей ПС: синовиальной оболочки, хряща, субхондральной кости и связочного аппарата. Типичными клиническими проявлениями ОА ПС являются боль при движении во всех плоскостях, максимально выраженная в начале движения («стартовая»), прогрессирующие функциональные нарушения (в первую очередь страдает ротация, особенно внутренняя), хруст при движении [26, 27]. При *ОА АКС* наблюдаются характерные для ОА воспалительные и дегенеративные изменения, сопровождающиеся механической и «стартовой» болью в передней части плеча, усиливающейся при нагрузке (переднее сгибание) [28, 29]. Факторы риска ОА ПС и АКС – пожилой возраст, травмы, нестабильность суставов и регулярная тяжелая нагрузка на плечевой пояс (занятия спортом, физический труд) [30].

Дифференциальная диагностика

Клинические проявления ССРП, кальцифицирующего тендинита, адгезивного капсулита ПС, ОА ПС и АКС сходны: их основным симптомом является локальная боль, усиливающаяся при движениях в ПС. Для обозначения патологии ПС в дебюте заболевания и/или в начале диагностического поиска при ХБОП целесообразно использовать предварительный диагноз: «поражение плеча неуточненное» (M75.9). Однако для проведения целенаправленной терапии необходимо установление точного диагноза. Выявление пораженных структур возможно при клиническом осмотре с помощью диагностических тестов (см. таблицу). Так, при патологии сухожилия надостной мышцы, развивающейся в рамках

Диагностические тесты для определения причины ХБОП
Diagnostic tests, used to determine the cause of CSP

Заболевание	Диагностический тест	Описание
ССРП (субакромиальный импинджмент-синдром)	Оценка болезненности при пальпации в области пораженного сухожилия	Боль при пальпации в субакромиальной области (на 2 см ниже акромиона по латеральной поверхности плеча)
	Болезненная дуга Дауборна	Появление боли при боковом отведении прямой руки на уровне 70–120°
	Тест Нира	Врач фиксирует лопатку пациента одной рукой, а другой толкает руку пациента вперед, вверх и медиально в лопаточной плоскости, что при наличии ССРП вызывает боль
	Тест Спида	Прямая рука пациента направлена вперед, ладонь развернута вверх. Пациент старается удержать руку в этом положении, преодолевая сопротивление врача. Наличие боли указывает на ССРП
	Тест Хокинса	Пациент поднимает руку вперед до горизонтального уровня, предплечье согнуто на 90° и направлено вверх. Затем он поворачивает руку внутрь (предплечье развернуто до горизонтального уровня). Появление боли характерно для ССРП
Кальцифицирующий тендинит	Оценка болезненности при пальпации и движениях	Определяемые при пальпации болезненность и уплотнения, болезненность и хруст в субакромиальной области при движениях в ПС
	Оценка функции мышц-ротаторов	Аналогично тестам, используемым для диагностики ССРП
Адгезивный капсулит	Оценка объема движений в ПС	Прогрессирующее ограничение всех движений в ПС
ОА гленоумерального сустава	Оценка объема движений в ПС	Прогрессирующее ограничение всех движений в ПС. На ранней стадии – преимущественно ограничение внутренней ротации
ОА АКС	Пальпация АКС	Болезненность при пальпации, хруст при движениях в АКС
	Симптом «перекреста»	Пациента просят положить предплечье на пораженной стороне на плечо на контралатеральной стороне, что провоцирует боль в области АКС

ССРП, наблюдаются локальная болезненность в субакромиальной области, боль и ограничение движений при отведении плеча (дуга Дауборна); при кальцифицирующем тендините – локальная болезненность и хруст; при адгезивном капсулите ПС – боль и ограничение движений ПС во всех плоскостях; при ранних стадиях ОА ПС – боль и преимущественное ограничение внутренней ротации плеча; при ОА АКС – боль при переднем сгибании плеча (симптом «перекреста»). Ценную информацию дает изучение анамнеза. Принципиально важно установить причину заболевания: травма или избыточная нагрузка, коморбидная патология (СД 2-го типа, кардиоваскулярные осложнения) и др. Необходимо оценивать динамику процесса. Так, для адгезивного капсулита ПС весьма характерна стадийность: нарастание функциональных нарушений на фоне стихания боли и прогрессирующее снижение объема движений ПС во всех плоскостях [1–4, 31].

Для диагностики используются инструментальные методы: УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют выявить поражение сухожилий и капсулы ПС, рентгенография и компьютерная томография – оссификаты мягких тканей и изменения костных структур (остеофиты, костные эрозии, субхондральный склероз и др.) [31–33].

Для рассматриваемых нарушений нехарактерно существенное изменение лабораторных показателей, однако общий анализ крови и определение СРБ помогут при дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, сопровождающимися болью в области ПС.

Дифференциальный диагноз боли в области плеча требует исключения угрожающей здоровью и жизни патологии: внутрисуставного перелома, артрита ПС как проявления системного ревматического заболевания, ревматической полимиалгии, аваскулярного некроза, септических осложнений, онкологической патологии (первичных новообразований кости или мягких тканей ПС, метастазов). Заподозрить данную патологию позволяют «симптомы тревоги» («красные флаги»): острое появление и быстрое нарастание боли и функциональных нарушений, серьезная травма, признаки системного заболевания (лихорадка, немотивированное снижение массы тела, лимфаденопатия, висцеральная патология, поражение других суставов и др.), неврологические нарушения, лабораторные признаки системного воспаления и септического процесса [2, 34, 35].

Боль в плече может быть проявлением скелетно-мышечной патологии других отделов (в частности, шейного отдела позвоночника, миофасциального синдрома мышц спины и грудной клетки), фибромиалгии, а также носить отраженный характер (при патологии печени, желчного пузыря, верхушки легкого и плевры). Однако в этих случаях не будет четкой связи болевых ощущений в области плеча с активными/пассивными движениями и нарушением функции ПС [1–3, 36–39].

Основные терапевтические подходы

Общность патогенеза скелетно-мышечных заболеваний определяет единый подход к их лечению, основанный на

комплексном использовании медикаментозных и немедикаментозных средств, а также методов медицинской реабилитации [40–43]. В качестве средства «первой линии» широко используются *нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*, уменьшающие боль и связанные с ней нарушения функции ПС [40–43]. По данным метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенного Y. Sun и соавт. [44], кратковременное анальгетическое действие НПВП при боли в плече, вызванной ССРП и адгезивным капсулитом ПС, не уступает таковому ЛИТ с применением глюкокортикоидов (ГК). Метаанализ 12 РКИ показал значимое преимущество НПВП в сравнении с плацебо при ССРП: различие средних по динамике боли составило $-2,69$ (95% доверительный интервал, ДИ от $-1,96$ до $-3,41$) [45]. Однако в большинстве работ НПВП при патологии области ПС применялись лишь короткое время и в дебюте заболевания. Имеются единичные исследования, в которых показан умеренный положительный результат при длительном использовании НПВП у пациентов с ХБОП [46]. Терапия НПВП имеет ограничения из-за риска нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек, что принципиально важно для пациентов пожилого возраста с множественной коморбидной патологией [40–43].

При выраженном гипертонусе мышц ПС, нередко возникающем при тендините и энтезите, следует рассмотреть возможность применения *миорелаксантов*. Эти препараты не только уменьшают болезненное мышечное напряжение, но и потенцируют действие НПВП [47, 48].

Принципиальную роль в комплексном лечении хронической боли в области ПС играет рациональная *ЛИТ*. К локальным инъекциям прибегают в тех случаях, когда НПВП и немедикаментозные методы не обеспечивают значимого улучшения, а характер и локализация патологического процесса четко определены [40–43]. ЛИТ обычно начинают с применения ГК (бетаметазон, метилпреднизолон, триамцинолон и др.). Эффективность ЛИТ ГК хорошо доказана. В частности, по данным метаанализа 7 РКИ, подготовленного V. Arroll и F. Goodyear-Smith [49], активная терапия обеспечивала значимое улучшение состояния при ССРП в 3 раза чаще, чем плацебо (относительный риск, ОР 3,08; 95% ДИ 1,94–4,87). ЛИТ ГК рассматривается как наиболее эффективный метод консервативной терапии, позволяющий добиться улучшения (хотя и кратковременного) при адгезивном капсулите ПС [50]. Однако обезболивающий эффект после ЛИТ ГК сохраняется недолго. Согласно результатам метаанализа 41 РКИ ($n=2672$), хороший результат данного вида лечения при тендопатиях наблюдался не более 4–8 нед [51]. Следует помнить, что ЛИТ ГК ассоциирована с широким спектром потенциально опасных НР, таких как септические осложнения, разрыв сухожилия, гипергликемия, артериальная гипертензия и др. [52, 53].

Для лечения патологии области ПС широко используется ЛИТ препаратами *гиалуроновой кислоты (ГлК)*. Согласно данным метаанализа 10 РКИ, опубликованного M. Khan и соавт. [54], ЛИТ ГлК при ССРП обеспечивала небольшое, но статистически значимое различие в снижении интенсивности боли по сравнению с плацебо: различие средних значений составило $-1,16$ (ДИ от $-1,44$ до $-0,88$). Согласно данным метаанализа 7 РКИ ($n=504$), представленного V. Мао и соавт. [55], применение ЛИТ ГлК в сравнении с

плацебо в некоторой степени улучшает функцию (наружную ротацию) при адгезивном капсулите ПС, но не оказывает значимого влияния на выраженность боли. Эффективность ГлК при ОА ПС подтверждает РКИ T. Blaine и соавт. [56], в котором после 3 и 5 внутрисуставных (в/с) инъекций ГлК у пациентов с данной патологией ($n=398$) отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли в сравнении с плацебо на $7,5\pm 2,5$ и $7,8\pm 2,5$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

В последнее время все более популярным становится ЛИТ с применением *аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП)* [57]. Недавно был опубликован метаанализ 12 РКИ ($n=639$), в которых сравнивалось действие ЛИТ ОТП и ГК при ССРП. Было показано, что локальное введение ГК имело преимущество перед ОТП при ранних сроках наблюдения (4–8 нед), однако при более длительной оценке (до 6 мес) динамика индекса ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons standardized assessment form) оказалась лучше у пациентов, получавших ОТП [58]. Имеются довольно обширные данные об эффективности ОТП при адгезивном капсулите ПС. Так, H.W. Lin и соавт. [59] представили метаанализ 14 РКИ ($n=1139$), в которых оценивалась эффективность ЛИТ ОТП при адгезивном капсулите ПС. Было установлено, что данный вид терапии значимо снижал выраженность боли через 3 и 6 мес: среднее различие с исходным уровнем составило $-8,40$ (95% ДИ от $-16,73$ до $-0,06$) и $-18,98$ (95% ДИ от $-24,71$ до $-13,26$) мм по ВАШ. Аналогично благоприятный эффект ЛИТ ОТП проявлялся и в отношении динамичных функциональных нарушений.

При рефрактерной к терапии ХБОП, особенно возникающей на фоне неврологических нарушений (гемиплегия после инсульта и др.) и выраженной мышечной спастичности, может обсуждаться ЛИТ с *ботулиническим токсином типа А (БТА)*. В последние годы ЛИТ БТА рассматривается как одно из перспективных средств лечения хронической скелетно-мышечной боли [60]. Согласно данным метаанализа 9 РКИ, ЛИТ БТА обеспечивает более значимое уменьшение боли и улучшение функции при ХБОП, чем локальное введение плацебо или ГК [61]. Имеются сведения об успешном использовании в/с инъекций БТА при ОА ПС [62].

Еще одной возможностью контроля ХБОП, связанной с ОА ПС и АКС (а также при сочетании этой патологии с ССРП), является применение *симптоматических средств замедленного действия* (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), таких как хондроитин, глюкозамин, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои. Препараты этой группы занимают доминирующую позицию в лечении ОА коленного и тазобедренного суставов [63], патогенез которого идентичен механизму развития воспалительных и дегенеративных изменений при ОА ПС и АКС. Преимуществами SYSADOA являются патогенетическое (структурно-модифицирующее) действие и низкий риск системных НР, определяющий возможность использования этих препаратов у пациентов с серьезной коморбидной патологией [63, 64].

Одним из часто назначаемых SYSADOA в отечественной клинической практике является инъекционный препарат Алфлутоп®. Это биоактивный концентрат мелких морских рыб, представляющий собой комплекс сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), аминок-

кислот, пептидов, ионов натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Его эффективность при ОА и неспецифической боли в спине доказана большой серией клинических исследований, в число которых входят хорошо организованные РКИ [65]. Алфлутоп показал эффективность и при ХБОП: по данным 5 исследований (n= 259), системное (курсовое внутримышечное, в/м) и локальное (периартикулярные инъекции) применение этого препарата обеспечивало снижение боли в среднем >50% (от 49,5 до 60,9%) по сравнению с исходным уровнем. При этом не было отмечено ни одного эпизода серьезных НР [65].

Эффективное комплексное лечение ХБОП должно обязательно включать методы *физиотерапии (ФТ) и реабилитации* [66, 67]. Принципиальное значение придается регулярным физическим упражнениям и лечебной физкультуре (ЛФК), направленным на коррекцию биомеханических расстройств и восстановление функции пораженных мышц плечевого пояса. Так, по данным метаанализа 5 РКИ (n=297), при ССРП комплексы упражнений не уступают хирургическому лечению по эффективности уменьшения боли, улучшения функции и качества жизни [68]. Важную роль играют немедикаментозные методы лечения. В метаанализе Кохрановского общества показано, что при ХБОП хорошо зарекомендовали себя такие методы ФТ, как ультразвуковая терапия и низкоинтенсивная лазеротерапия [69]. Применение ударно-волновой терапии позволяет уменьшить боль, улучшить функцию и способствует разрешению оссификатов при кальцифицирующем тендините [70]. Имеются отдельные публикации, подтверждающие эффективность магнитотерапии при ССРП [71, 72].

Тактика лечения

Терапия заболеваний, вызывающих ХБОП, должна быть персонифицированной, комплексной и целенаправленной. Основная задача лечения — максимально полное уменьшение боли и функциональных нарушений [73, 74]. Для объективизации проявлений болезни в реальной практике наиболее удобно использовать ВАШ или числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ), где 0 — отсутствие симптома, а 10 — его максимальная выраженность. При этом хорошим ответом на лечение считается снижение оценки симптома по ВАШ/ЧРШ $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем [74–76].

В качестве первого этапа лечения в дебюте заболевания, даже если точный диагноз еще неясен и сформулирован как «поражение плеча неуточненное» (M75.9), но при этом исключены «красные флаги», целесообразно назначить НПВП. Эти препараты позволяют уменьшить боль и улучшить качество жизни пациентов. Выбор конкретного НПВП следует основывать на оценке факторов риска и фармакологического анамнеза [77–79]. Целесообразно назначать НПВП в полной терапевтической дозе (при необходимости проводится профилактика осложнений со стороны ЖКТ) и оценивать результат лечения через 7–14 дней [80, 81]. Длительность применения НПВП определяется индивидуально и зависит от клинической ситуации и терапевтического ответа. При выраженном мышечном гипертонусе используют комбинацию НПВП и миорелаксантов [47, 48].

Одновременно с НПВП необходимо применять немедикаментозные методы лечения (ФТ, ЛФК) [66, 67]. Если основным диагнозом является ОА ПС, АКС с поражением или без поражения околосуставных тканей, следует как

можно раньше назначить препараты из группы SYSADOA (например, курс в/м инъекций Алфлутопа). Это позволит повысить суммарный уровень обезболивания, уменьшить потребность в НПВП и таким образом снизить риск развития НР, характерных для этих препаратов [65].

Недостаточный эффект НПВП (или противопоказания для их использования) и немедикаментозных методов при сохранении выраженной боли и признаков локального воспаления служат показанием для ЛИТ ГК. Данный вид лечения должен проводиться опытным специалистом, имеющим соответствующую компетенцию, в специально оборудованном процедурном кабинете с соблюдением правил асептики и антисептики, а также с применением инструментальной визуализации [82–84].

Необходимо избегать множественных инъекций ГК из-за риска серьезных НР [53, 85]. При недостаточном ответе на ЛИТ ГК целесообразно рассмотреть возможность проведения ЛИТ ГлК, ОТП и БТА [4, 8, 10, 11].

Сохранение ХБОП в течение длительного времени при наличии признаков ЦС и психоэмоциональных нарушений может служить показанием для терапии антидепрессантами (амитриптилин, дулоксетин) и антиконвульсантами (габепентин, прегабалин) [86–90].

Общие принципы лечения основных заболеваний, вызывающих ХБОП, представлены на рисунке.

Основные рекомендации по ведению пациентов с ХБОП

- ХБОП — клинический синдром, связанный с воспалительным и дегенеративным поражением структур скелетно-мышечной системы, характеризующийся персистирующей в течение не менее 3 мес болью в области ПС, возникающей или усиливающейся при функциональной активности в данной области.

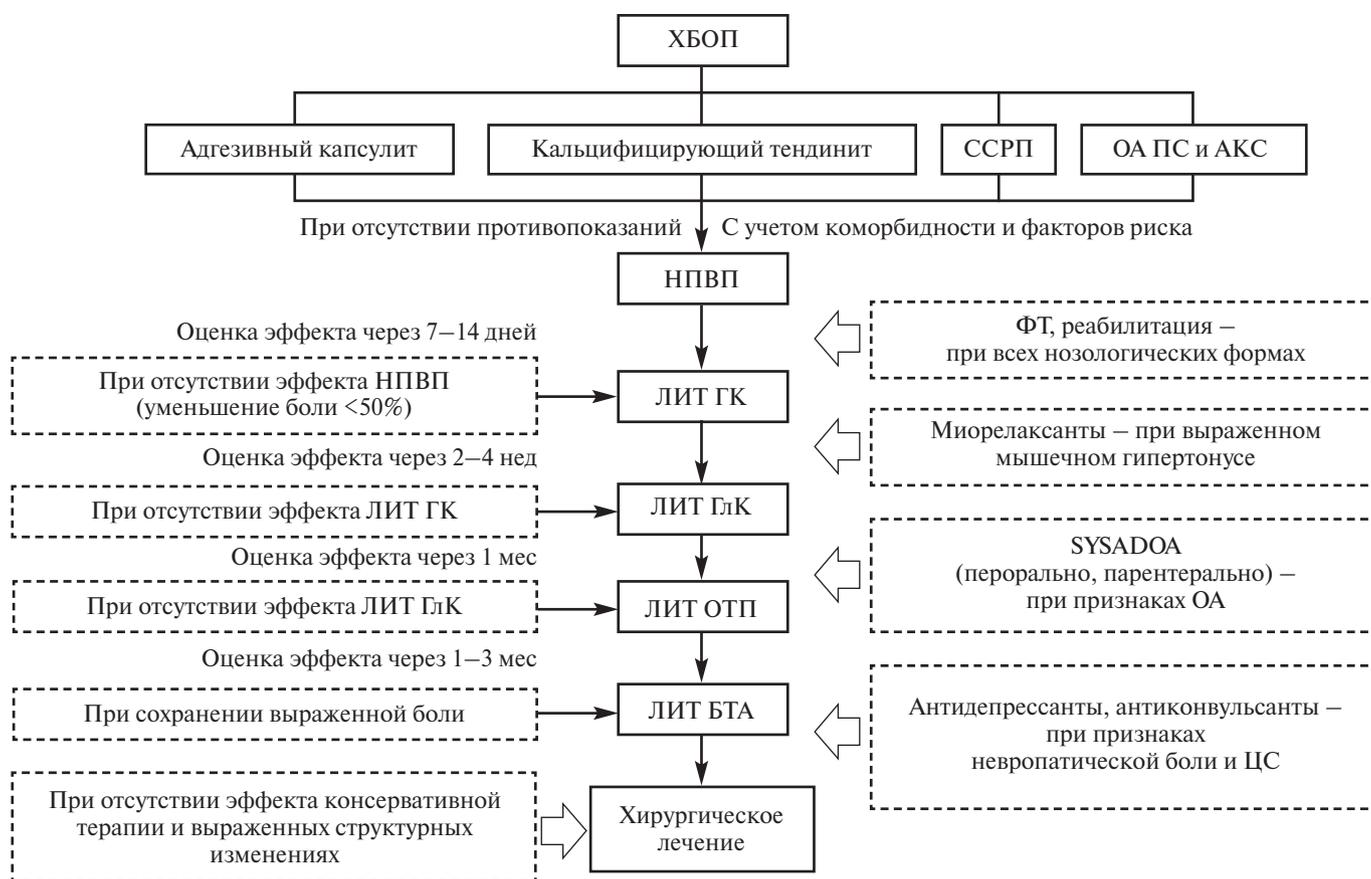
- Развитие ХБОП определяется гетерогенной патологией, успех лечения которой зависит от точной топической и нозологической диагностики. В дебюте заболевания, когда конкретная нозологическая форма еще не определена, целесообразно использовать диагноз «поражение плеча неуточненное» (M75.9).

- Основными заболеваниями, вызывающими ХБОП, являются ССРП, кальцифицирующий тендинит, адгезивный капсулит, ОА ПС (гленоумерального сустава) и АКС.

- Дифференциальный диагноз заболеваний, сопровождающихся ХБОП, основывается на тщательном анализе клинической картины и анамнеза, результатах осмотра и физикального обследования, обязательной оценке функции ПС, данных диагностических тестов и дополнительных методов инструментальной визуализации (УЗИ, МРТ, рентгенография).

- Терапия заболеваний, вызвавших ХБОП, должна быть персонифицированной и комплексной, включать фармакологические (в том числе ЛИТ) и немедикаментозные методы, а также медицинскую реабилитацию.

- Препаратами первой линии для лечения ССРП, кальцифицирующего тендинита, адгезивного капсулита, ОА ПС и АКС являются НПВП, которые следует назначать в терапевтических дозах на срок не менее 7–14 дней. Возможность использования НПВП, выбор конкретного препарата и длительность его применения определяются наличием коморбидной патологии, факторов риска и клиническим ответом.



Алгоритм лечения ХБОП
CSP treatment algorithm

- При выраженном мышечном напряжении дополнительно к НПВП могут назначаться миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен, циклобензаприн), при наличии признаков ЦС и невропатической боли – антидепрессанты (дулоксетин) и антиконвульсанты (габапентин, прегабалин).

- При недостаточной эффективности НПВП, наличии выраженной локализованной боли и/или признаков воспаления показана ЛИТ ГК. Общее число инъекций ГК на курс не должно превышать 1–2 (с промежутком в 1–2 нед). Общее число курсов локальных инъекций ГК – не более 3 в течение года.

- При сохранении умеренной/выраженной боли, несмотря на прием НПВП и ЛИТ ГК, целесообразно провести курс ЛИТ препаратами ГлК (от 1 до 5 инъекций на курс) в зависимости от клинической ситуации, свойств препарата и инструкции фирмы-производителя. При хорошем эффекте ЛИТ ГлК (уменьшение боли и/или функциональных нарушений $\geq 50\%$) возможно повторение курса ЛИТ ГлК через 6 мес.

- При сохранении умеренной/выраженной боли, несмотря на прием НПВП, ЛИТ ГК и ГлК, можно назначить курс ЛИТ ОТП с индивидуальным подбором лечебной схемы. При хорошем эффекте ЛИТ ОТП (уменьшение боли и/или функциональных нарушений $\geq 50\%$) обсуждается целесообразность назначения повторного курса ЛИТ ОТП через 6 мес.

- ЛИТ проводится в условиях оборудованного процедурного кабинета, с четким соблюдением правил асептики и антисептики, специально обученным врачом, имеющим соответствующую компетенцию. Важным элементом, обеспечивающим успех ЛИТ, является использование инструментальной навигации (УЗИ, рентгенография).

- При сохранении выраженной ХБОП и неэффективности других методов консервативной терапии возможно применение ЛИТ препаратами БТА.

- При ОА ПС и АКС, а также при сочетании этих заболеваний с поражением околосуставных мягких тканей рекомендованы длительные курсы SYSADOA для перорального (глюкозамин, хондроитин, их комбинация и др.) или парентерального (Алфлутоп и др.) применения.

- В комплексном лечении ХБОП следует использовать немедикаментозные подходы и методы медицинской реабилитации, в том числе аппаратную физиотерапию (ультразвуковая терапия, лазеротерапия, низкочастотное переменное магнитное поле и др.) и ЛФК, направленную на разрешение субакромиального импинджмент-синдрома и увеличение объема движений в ПС при их ограничении.

- При отсутствии эффекта комплексной консервативной терапии заболеваний, сопровождающихся ХБОП, на протяжении 3–6 мес, а также при наличии выраженных структурных изменений, оценивается возможность хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Архипов СВ. Спортивное плечо. Москва: Бослен; 2021–2022. [Arkhipov SV. *Sportivnoe plecho* [Sports shoulder]. Moscow: Boslen; 2021–2022].
2. Широков ВА. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 240 с. [Shirokov VA. *Bol' v pleche: patogenez, diagnostika, lechenie* [Shoulder pain: pathogenesis, diagnosis, treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 240 p.]
3. Vogel M, Binneböse M, Wallis H, et al. The Unhappy Shoulder: A Conceptual Review of the Psychosomatics of Shoulder Pain. *J Clin Med*. 2022 Sep 19;11(18):5490. doi: 10.3390/jcm11185490.
4. Horowitz EH, Aibinder WR. Shoulder Impingement Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023 May;34(2):311–34. doi: 10.1016/j.pmr.2022.12.001. Epub 2023 Feb 26.
5. Hodgetts CJ, Leboeuf-Yde C, Beynon A, Walker BF. Shoulder pain prevalence by age and within occupational groups: a systematic review. *Arch Physiother*. 2021 Nov 4;11(1):24. doi: 10.1186/s40945-021-00119-w.
6. Alghamdi A, Alyami AH, Althaqafi RMM 2nd, et al. Cytokines' Role in the Pathogenesis and Their Targeting for the Prevention of Frozen Shoulder: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Mar 13;15(3):e36070. doi: 10.7759/cureus.36070. eCollection 2023 Mar.
7. Angileri HS, Gohal C, Comeau-Gauthier M, et al. Chronic Calcific Tendonitis of the Rotator Cuff: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Operative and Non-operative Interventions. *J Shoulder Elbow Surg*. 2023 Apr 18; S1058-2746(23)00319-1. doi: 10.1016/j.jse.2023.03.017. Online ahead of print.
8. Ibounig T, Simons T, Launonen A, Paavola M. Glenohumeral osteoarthritis: an overview of etiology and diagnostics. *Scand J Surg*. 2021 Sep;110(3):441–51. doi: 10.1177/145749620935018. Epub 2020 Jul 14.
9. Rossano A, Manohar N, Veenendaal WJ, et al. Prevalence of acromioclavicular joint osteoarthritis in people not seeking care: A systematic review. *J Orthop*. 2022 May 20;32:85–91. doi: 10.1016/j.jor.2022.05.009. eCollection 2022 Jul–Aug.
10. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 7;7(1):1. doi: 10.1038/s41572-020-00234-1.
11. Leafblad N, Mizels J, Tashjian R, Chalmers P. Adhesive Capsulitis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023 May;34(2):453–68. doi: 10.1016/j.pmr.2022.12.009. Epub 2023 Feb 28.
12. Stanborough RO, Bestic JM, Peterson JJ. Shoulder Osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2022 Jul;60(4):593–603. doi: 10.1016/j.rcl.2022.03.003.
13. Fu C, Huang AH, Galatz LM, Han WM. Cellular and molecular modulation of rotator cuff muscle pathophysiology. *J Orthop Res*. 2021 Nov;39(11):2310–22. doi: 10.1002/jor.25179. Epub 2021 Sep 30.
14. Plingsinga ML, Brink MS, Vicenzino B, van Wilgen CP. Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015 Nov;45(11):864–75. doi: 10.2519/jospt.2015.5895. Epub 2015 Sep 21.
15. Panattoni N, Longo UG, De Salvatore S, et al. The influence of psychosocial factors on patient-reported outcome measures in rotator cuff tears pre- and post-surgery: a systematic review. *Qual Life Res*. 2022 Jan;31(1):91–116. doi: 10.1007/s11136-021-02921-2. Epub 2021 Jul 3.
16. Нестеренко ВА. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):622–34. [Nesterenko VA. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(5):622–34. (In Russ.)].
17. Prabhakar A, Kanthalu Subramanian JN, Swathikaa P, et al. Current concepts on management of cuff tear. *J Clin Orthop Trauma*. 2022 Feb 18;28:101808. doi: 10.1016/j.jcot.2022.101808. eCollection 2022 May.
18. Coddling JL, Keener JD. Natural History of Degenerative Rotator Cuff Tears. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Mar;11(1):77–85. doi: 10.1007/s12178-018-9461-8.
19. Diplock B, Hing W, Marks D. The long head of biceps at the shoulder: a scoping review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Mar 28; 24(1):232. doi: 10.1186/s12891-023-06346-5.
20. Virk MS, Cole BJ. Proximal Biceps Tendon and Rotator Cuff Tears. *Clin Sports Med*. 2016 Jan;35(1):153–61. doi: 10.1016/j.csm.2015.08.010. Epub 2015 Sep 26.
21. Miranda I, Sanchez-Alepuz E, Diaz-Martinez JV, et al. Calcific tendinopathy of the shoulder with intraosseous extension: experience with arthroscopic treatment and review of the literature. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)*. 2020 Jan–Feb;64(1):13–21. doi: 10.1016/j.recot.2019.09.009. Epub 2019 Nov 14.
22. Umamahesvaran B, Sambandam SN, Mounasamy V, et al. Calcifying Tendinitis of Shoulder: A Concise Review. *J Orthop*. 2018 May 20;15(3):776–82. doi: 10.1016/j.jor.2018.05.040. eCollection 2018 Sep.
23. Le HV, Lee SJ, Nazarian A, Rodriguez EK. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder Elbow*. 2017 Apr;9(2):75–84. doi: 10.1177/1758573216676786. Epub 2016 Nov 7.
24. Date A, Rahman L. Frozen shoulder: overview of clinical presentation and review of the current evidence base for management strategies. *Future Sci OA*. 2020 Oct 30;6(10):FSO647. doi: 10.2144/foa-2020-0145.
25. Pandey V, Madi S. Clinical Guidelines in the Management of Frozen Shoulder: An Update! *Indian J Orthop*. 2021 Feb 1;55(2):299–309. doi: 10.1007/s43465-021-00351-3. eCollection 2021 Apr.
26. Stanborough RO, Bestic JM, Peterson JJ. Shoulder Osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2022 Jul;60(4):593–603. doi: 10.1016/j.rcl.2022.03.003.
27. Vocelle AR, Weidig G, Bush TR. Shoulder structure and function: The impact of osteoarthritis and rehabilitation strategies. *J Hand Ther*. 2022 Jul–Sep;35(3):377–87. doi: 10.1016/j.jht.2022.06.008. Epub 2022 Jul 30.
28. Buttaci CJ, Stitik TP, Yonclas PP, Foye PM. Osteoarthritis of the acromioclavicular joint: a review of anatomy, biomechanics, diagnosis, and treatment. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;83(10):791–7. doi: 10.1097/01.phm.0000140804.46346.93.
29. Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, Byram IR. Acromioclavicular osteoarthritis: a common cause of shoulder pain. *South Med J*. 2014 May;107(5):324–9. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000101.
30. Hartnett DA, Milner JD, DeFroda SF. Osteoarthritis in the Upper Extremity. *Am J Med*. 2023 May;136(5):415–21. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.01.025. Epub 2023 Feb 3.
31. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА, и др. Данные клинического и инструментального обследования больных с хронической болью в области плечевого сустава. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):178–82. [Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, et al. Data from clinical and instrumental examinations of patients with chronic pain in the shoulder joint. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):178–82. (In Russ.)].
32. Pierce J, Anderson M. Update on Diagnostic Imaging of the Rotator Cuff. *Clin Sports Med*. 2023 Jan;42(1):25–52. doi: 10.1016/j.csm.2022.08.009.
33. Silva FD, Ramachandran S, Chhabra A. Glenohumeral osteoarthritis: what the surgeon needs from the radiologist. *Skeletal Radiol*. 2022 Oct 26. doi: 10.1007/s00256-022-04206-2. Online ahead of print.
34. Pennella D, Giagio S, Maselli F, et al. Red flags useful to screen for gastrointestinal and hepatic diseases in patients with shoulder pain: A scoping review. *Musculoskeletal Care*. 2022 Dec;20(4):721–30. doi: 10.1002/msc.1628. Epub 2022 Mar 1.
35. Stelter J, Malik S, Chiampas G. The Emergent Evaluation and Treatment of Shoulder, Clavicle, and Humerus Injuries. *Emerg Med Clin North Am*. 2020 Feb;38(1):103–24. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.006.
36. Cotter EJ, Hannon CP, Christian D, Frank RM, Bach BR Jr. Comprehensive Examination of the Athlete's Shoulder. *Sports Health*. 2018 Jul–Aug;10(4):366–75. doi: 10.1177/1941738118757197. Epub 2018 Feb 14.
37. Kraus-Bader F, Biber R. Shoulder pain. *MMW Fortschr Med*. 2021 Jun;163(12):60–1. doi: 10.1007/s15006-021-9976-6.
38. Chiou-Tan FY. Musculoskeletal mimics of cervical radiculopathy. *Muscle Nerve*. 2022 Jul; 66(1):6–14. doi: 10.1002/mus.27553. Epub 2022 Apr 24.
39. Brindisino F, Passudetti V, Pennella D, et al. Recognition of pulmonary pathology in a patient presenting with shoulder pain. *Physiotherapy Theory Pract*. 2022 Apr;38(4):597–607. doi: 10.1080/09593985.2020.1768611. Epub 2020 May 27.
40. Dickinson RN, Kuhn JE. Nonoperative Treatment of Rotator Cuff Tears. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023 May;34(2):335–55. doi: 10.1016/j.pmr.2022.12.002.
41. Challoumas D, Biddle M, McLean M,

- Millar NL. Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2029581. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29581.
42. Al-Mohrej OA, Prada C, Leroux T, et al. Pharmacological Treatment in the Management of Glenohumeral Osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2022 Feb;39(2):119-28. doi: 10.1007/s40266-021-00916-9. Epub 2022 Jan 19.
43. Steuri R, Sattelmayer M, Elsig S, et al. Effectiveness of conservative interventions including exercise, manual therapy and medical management in adults with shoulder impingement: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Br J Sports Med*. 2017 Sep;51(18):1340-7. doi: 10.1136/bjsports-2016-096515. Epub 2017 Jun 19.
44. Sun Y, Chen J, Li H, et al. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50):e2216. doi: 10.1097/MD.0000000000002216.
45. Boudreaux J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
46. Dehghan A, Pishgooei N, Salami MA, et al. Comparison between NSAID and intra-articular corticosteroid injection in frozen shoulder of diabetic patients: a randomized clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Feb;121(2):75-9. doi: 10.1055/s-0032-1333278. Epub 2013 Feb 20.
47. See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. *Pharmacotherapy*. 2008 Feb;28(2):207-13. doi: 10.1592/phco.28.2.207.
48. Fu JL, Perloff MD. Pharmacotherapy for Spine-Related Pain in Older Adults. *Drugs Aging*. 2022 Jul;39(7):523-50. doi: 10.1007/s40266-022-00946-x. Epub 2022 Jun 27.
49. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005 Mar;55(512):224-8.
50. Challoumas D, Biddle M, McLean M, Millar NL. Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2029581. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29581.
51. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1751-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
52. Samuels J, Pillinger MH, Jevsevar D, et al. Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Jan;29(1):8-16. doi: 10.1016/j.joca.2020.09.001. Epub 2020 Sep 7.
53. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
54. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, et al. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2023 Jan-Feb;15(1):86-96. doi: 10.1177/194173812111073316. Epub 2022 Feb 3.
55. Mao B, Peng R, Zhang Z, et al. The Effect of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Orthop Surg Res*. 2022 Mar 3;17(1):128. doi: 10.1186/s13018-022-03017-4.
56. 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.
57. Omid R, Lalezari R, Bolia IK, Weber AE. Platelet-rich Plasma in the Management of Shoulder Disorders: Basic Science and Implications Beyond the Rotator Cuff. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 Oct 1;30(19):e1217-e1226. doi: 10.5435/JAAOS-D-22-00066. Epub 2022 Aug 9.
58. Adra M, El Ghazal N, Nakanishi H, et al. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections in the management of patients with rotator cuff disease: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Res*. 2023 Jan;41(1):7-20. doi: 10.1002/jor.25463. Epub 2022 Oct 31.
59. Lin HW, Tam KW, Liou TH, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection on Range of Motion, Pain, and Disability in Patients with Adhesive Capsulitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023 Apr 27;S0003-9993(23)00241-1. doi: 10.1016/j.apmr.2023.03.032. Online ahead of print.
60. Chang KV, Chiu YH, Wu WT, et al. Botulinum toxin injections for shoulder and upper limb pain: a narrative review. *Pain Manag*. 2020 Nov;10(6):411-20. doi: 10.2217/pmt-2020-0015. Epub 2020 Oct 19.
61. Wu T, Fu Y, Song HX, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin for Shoulder Pain Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Dec;96(12):2214-20. doi: 10.1016/j.apmr.2015.06.018. Epub 2015 Jul 17.
62. Cinone N, Letizia S, Santoro L, et al. Intra-articular injection of botulinum toxin type A for shoulder pain in glenohumeral osteoarthritis: a case series summary and review of the literature. *J Pain Res*. 2018 Jun 25;11:1239-45. doi: 10.2147/JPR.S159700. eCollection 2018.
63. Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022;16(2):99-106. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic drugs of delayed action (SYSADOA): new application possibilities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99-106. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
64. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
65. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-24. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-12
66. Flynn DM. Chronic Musculoskeletal Pain: Nonpharmacologic, Noninvasive Treatments. *Am Fam Physician*. 2020 Oct 15;102(8):465-77.
67. Powell JK, Schram B, Lewis J, Hing W. "You have (rotator cuff related) shoulder pain, and to treat it, I recommend exercise." A scoping review of the possible mechanisms underpinning exercise therapy. *Musculoskelet Sci Pract*. 2022 Dec;62:102646. doi: 10.1016/j.msksp.2022.102646. Epub 2022 Aug 8.
68. Fahy K, Galvin R, Lewis J, McCreesh K. Exercise as effective as surgery in improving quality of life, disability, and pain for large to massive rotator cuff tears: A systematic review & meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2022 Oct;61:102597. doi: 10.1016/j.msksp.2022.102597. Epub 2022 Jun 10.
69. Page MJ, Green S, Mroczki MA, et al. Electrotherapy modalities for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 10;2016(6):CD012225. doi: 10.1002/14651858.CD012225.
70. Verstraelen FU, In den Kleef NJ, Jansen L, Morrenhof JW. High-energy versus low-energy extracorporeal shock wave therapy for calcifying tendinitis of the shoulder: which is superior? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Sep;472(9):2816-25. doi: 10.1007/s11999-014-3680-0. Epub 2014 May 29.
71. Binder A, Parr G, Hazleman B, Fitton-Jackson S. Pulsed electromagnetic field therapy of persistent rotator cuff tendinitis. A double-blind controlled assessment. *Lancet*. 1984 Mar 31;1(8379):695-8. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92219-0.
72. Galace de Freitas D, Marcondes FB, Monteiro RL, et al. Pulsed electromagnetic field and exercises in patients with shoulder impingement syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Feb;95(2):345-52. doi: 10.1016/j.apmr.2013.09.022. Epub 2013 Oct 15.
73. Kanto K, Lähdeoja T, Paavola M, et al. Minimal important difference and patient acceptable symptom state for pain, Constant-Murley score and Simple Shoulder Test in patients with subacromial pain syndrome. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Mar 6;21(1):45. doi: 10.1186/s12874-021-01241-w.
74. Englbrecht M, Tarner IH, van der Heijde DM, et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335.
75. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на аналгети-

- ческую терапию при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2020;14(2):90-6.
- [Karateev AE, Pogozeva EYu, Amirdzanova VN, et al. «I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(2):90-6. (In Russ.)] doi:10.14412/1996-7012-2020-2-90-96
76. Bailly F, Fautrel B, Gossec L. Pain assessment in rheumatology – How can we do better? A literature review. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):384-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.001. Epub 2016 Feb 15.
77. Jones P, Lamdin R, Dalziel SR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 12; 8(8):CD007789. doi: 10.1002/14651858.CD007789.pub3.
78. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
79. Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med*. 2022 Oct; 292(4):557-74. doi: 10.1111/joim.13505. Epub 2022 May 31.
80. Dougados M, Le Henanff A, Logeart I, Ravaut P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009.
81. Ohta S, Komai O, Hanakawa H. Comparative study of the clinical efficacy of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib compared with loxoprofen in patients with frozen shoulder. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan; 24(1):144-9. doi: 10.3109/14397595.2013.852857.
82. Zadro J, Rischin A, Johnston RV, Buchbinder R. Image-guided glucocorticoid injection versus injection without image guidance for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 26;8(8):CD009147. doi: 10.1002/14651858.CD009147.pub3.
83. Papalexis N, Ponti F, Rinaldi R, et al. Ultrasound-guided Treatments for the Painful Shoulder. *Curr Med Imaging*. 2022;18(7): 693-700. doi: 10.2174/1573405617666211206112752.
84. Tortora S, Messina C, Gitto S, et al. Ultrasound-guided musculoskeletal interventional procedures around the shoulder. *J Ultrasound*. 2021 Jun 7;21(85):e162-e168. doi: 10.15557/JoU.2021.0026. Epub 2021 Jun 18.
85. Ayub S, Kaur J, Hui M, et al. Efficacy and safety of multiple intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):1629-39. doi: 10.1093/rheumatology/keaa808.
86. Walankar PP, Panhale VP, Patil MM. Psychosocial factors, disability and quality of life in chronic shoulder pain patients with central sensitization. *Health Psychol Res*. 2020 Oct 1;8(2):8874. doi: 10.4081/hpr.2020.8874. eCollection 2020 Oct 5.
87. Bilika P, Nijs J, Fandridis E, et al. In the Shoulder or in the Brain? Behavioral, Psychological and Cognitive Characteristics of Unilateral Chronic Shoulder Pain with Symptoms of Central Sensitization. *Healthcare (Basel)*. 2022 Aug 30;10(9):1658. doi: 10.3390/healthcare10091658.
88. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 10;5(5):CD014682. doi: 10.1002/14651858.CD014682.pub2.
89. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, et al. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):239-52. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00578.x. Epub 2012 Jun 21.
90. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 May-Jun;31(3): 206-19. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.04.2023/21.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
 Архипов С.В. <https://orcid.org/0000-0001-7808-4329>
 Арьков В.В. <https://orcid.org/0000-0003-2109-7510>
 Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>
 Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
 Широков В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>
 Хохлова М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5449-4542>
 Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Комбинированное использование нестероидных противовоспалительных препаратов и симптоматических средств замедленного действия при болезнях костно-мышечной системы

Каратеев А.Е.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Хохлова М.Н.¹, Страхов М.А.^{4,5}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁵Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

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

³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Болезни костно-мышечной системы, такие как остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС) и патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ – тендинит, энтезит, бурсит и др.), – одна из наиболее частых причин обращения к врачам общей практики. Лечение этой патологии основывается на комплексном применении медикаментозных и немедикаментозных методов с целью максимально полного контроля боли и восстановления утраченной функции. Учитывая общность патогенеза скелетно-мышечной боли при ОА, НБС и ПОМТ, терапию данных заболеваний целесообразно основывать на едином алгоритме. Конечно, при назначении лечения следует учитывать «красные флаги» (симптомы угрожающих здоровью и жизни заболеваний), особенности клинического течения, психоэмоционального настроя пациента и коморбидный фон.

Формирование единой тактики лечения скелетно-мышечной боли позволит существенно сократить затраты времени на проведение диагностического поиска и выбор адекватной терапии, что облегчит работу врача общей практики. Так, наиболее рациональным в дебюте терапии ОА, НБС и ПОМТ представляется использование немедикаментозных подходов (обучение пациента, кинезиотерапия, психотерапевтические методы и др.), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA). Среди НПВП одним из оптимальных препаратов по соотношению эффективности и безопасности представляется целекоксиб, среди SYSADOA – диацереин. Имеются данные о том, что комбинированное применение этих препаратов может повысить их анальгетический и противовоспалительный потенциал.

Ключевые слова: остеоартрит; неспецифическая боль в спине; патология околосуставных мягких тканей; терапия; немедикаментозные методы; целекоксиб; диацереин.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Комбинированное использование нестероидных противовоспалительных препаратов и симптоматических средств замедленного действия при болезнях костно-мышечной системы. Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Парфенов ВА, Хохлова МН, Страхов МА. Современная ревматология. 2023;17(3):121–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-121-128

Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and symptomatic slow-acting drugs in musculoskeletal diseases

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Khokhlova M.N.¹, Strakhov M.A.^{4,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

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

³11, Rossolimo Street, Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia;

⁵91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Musculoskeletal diseases, such as osteoarthritis (OA), nonspecific back pain (NBP), and periarticular soft tissue pathology (PSTP – tendinitis, enthesitis, bursitis, etc.) are one of the most common reasons for visiting general practitioners. The treatment of this pathology is based on the complex use of drugs and non-drug methods for maximum pain control and lost function restoration. Considering the common pathogenesis of musculoskeletal pain in OA, NBP, and PSTP, it is advisable to base the therapy of these diseases on a single algorithm. Of course, when prescribing treatment, one should take into account "red flags" (symptoms of life threatening diseases), features of the clinical course, patient's psycho-emotional condition, and comorbid diseases.

Development of a unified tactic for the treatment of musculoskeletal pain will significantly reduce the time spent on a diagnostic search and the choice of adequate therapy, which will facilitate the work of a general practitioner. Thus, non-drug approaches (patient education, kinesiotherapy, psychotherapeutic methods, etc.), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA) seem to be the most rational approach in the debut of the treatment of OA, NBP and PSTP. Among NSAIDs, celecoxib seems to be one of the optimal drugs in terms of efficacy and safety, and among SYSADOAs – diacerein. There is evidence that the combined use of these drugs may increase their analgesic and anti-inflammatory potential.

Keywords: osteoarthritis; nonspecific back pain; periarticular soft tissue pathology; therapy; non-drug methods; celecoxib; diacerein.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM, Parfenov VA, Khokhlova MN, Strakhov MA. Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and symptomatic slow-acting drugs in musculoskeletal diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3): 121–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-121-128

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) – основная причина развития хронической боли, нарушения функции, утраты трудоспособности и снижения социальной активности миллионов жителей нашей страны. По данным Росстата, на 2019 г. число пациентов с этой патологией составляло 13643,3 на 100 тыс. [1]. К наиболее распространенным БКМС относятся остеоартрит (ОА) коленного и тазобедренного (ТБС) суставов, острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), а также патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) [2–5]. Лечение этих заболеваний требует комплексного подхода, включающего применение фармакологических средств, немедикаментозных методов и реабилитационных программ [6].

Комплексный подход – основной принцип ведения пациентов с болью в спине. Данная патология занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по числу лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья (disability-adjusted life year, DALY) [7]. Согласно российским и международным рекомендациям, при обследовании пациента с болью в спине нужно определить одну из возможных ее причин. У таких пациентов могут выявляться неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, патология, угрожающая жизни и здоровью (перелом, злокачественное новообразование, септический процесс, спондилоартрит и др.), а также поражение позвоночника, сопровождающееся серьезными неврологическими нарушениями (дискогенная радикулопатия, шейная миелопатия или поясничный стеноз) [3, 4, 8–11]. В 90–95% случаев определяется НБС, которая бывает связана с поражением межпозвоночного диска, фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сустава, мышц и связок. При острой НБС следует объяснить пациенту доброкачественный характер заболевания, отсутствие необходимости в проведении рентгенографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии позвоночника, высокую вероятность быстрого выздоровления при адекватной терапии, важность сохранения активного образа жизни и при возможности продолжения работы, социальной и бытовой деятельности. При хронической НБС наиболее эффективен мультидисциплинарный подход, который включает кинезиотерапию, психологические методы,

образовательную программу и персонализированную лекарственную терапию [3, 4, 8–11].

При лечении ОА, самого распространенного хронического заболевания суставов, также наиболее рациональным считается комплексный подход, базирующийся на применении нефармакологических, фармакологических средств и методов медицинской реабилитации [12–14].

Подавляющее большинство пациентов с БКМС обращаются на прием к врачам общей практики, имеющим ограниченное время для проведения диагностического поиска и выбора адекватной терапии. Это диктует необходимость выделения наиболее эффективных, безопасных и удобных для использования в реальной клинической практике методов лечения данной патологии, а также создания на их основе четких алгоритмов, призванных максимально облегчить работу врача.

Лечение наиболее распространенных БКМС

Нефармакологические методы. Эти методы играют важную роль в лечении ОА, что четко обозначено в российских и международных рекомендациях по ведению таких больных [12–14]. Имеется серьезная доказательная база, подтверждающая эффективность нефармакологических подходов и методов медицинской реабилитации при ОА [15, 16]. В частности, J. Tong и соавт. [17] в метаанализе 10 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (n=614) продемонстрировали значимое уменьшение боли при ОА на фоне магнитотерапии: стандартизированное различие средних значений (СРС) составило 0,71 (95% доверительный интервал, ДИ 0,08–1,34; p=0,03). Метаанализ 22 РКИ (n=1063), выполненный M.B. Stausholm и соавт. [18], выявил значимое преимущество низкоинтенсивной лазерной терапии при ОА: по сравнению с плацебо уменьшение боли через 1–12 нед после курса терапии составило 15,92 мм по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (95% ДИ 6,47–25,37). В метаанализе 13 РКИ (n=1398), проведенном J.B. Thorlund и соавт. [19], установлено, что при ОА физические упражнения по эффективности не уступают нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и опиоидам.

Как было отмечено выше, немедикаментозные методы занимают принципиальную позицию в комплексном лечении НБС. Имеется большая доказательная база кинезиотерапии, под которой подразумеваются динамические и статические техники, направленные на снижение мышечного гипертонуса, повышение эластичности мышц и объема движений, улучшение кровоснабжения и уменьшение локальной воспалительной реакции [10, 20]. Столь же важны психологические методы (когнитивно-функциональная терапия) и обучение пациентов, в частности объяснение причин развития и характера заболевания, а также формирование правильного двигательного режима [20–22]. Так, в обзоре 90 исследований, в которых оценивалось влияние обучения на состояние пациентов с НБС, показано, что объяснение причин развития боли существенно снижает тревожность пациентов [22].

Немедикаментозные подходы имеют большое значение и при лечении ПОМТ [23, 24]. В частности, недавно представленный М. Ortega-Castillo и соавт. [25] метаанализ 11 РКИ продемонстрировал существенное уменьшение боли и улучшение функционального статуса под влиянием лечебной физкультуры у пациентов с тендинитами верхней конечности. В метаанализе 5 РКИ (n=297) отмечено, что применение упражнений при импинджмент-синдроме плеча обеспечивает столь же выраженное уменьшение боли и улучшение функции, как и хирургическое вмешательство [26]. А в метаанализе Кохрановского общества при хронической боли в плече подтверждена эффективность таких методов физиотерапии, как ультразвуковая терапия и низкоинтенсивная лазеротерапия [27].

Фармакологические методы. Основным классом лекарственных средств, используемым для контроля боли при БКМС, являются НПВП. Они позволяют быстро снизить интенсивности боли, выраженность скованности и улучшить функцию.

Эффективность НПВП при ОА установлена в метаанализе 192 РКИ (n=102 829): НПВП обеспечивали более значимый терапевтический результат, чем опиоиды и высокие дозы парацетамола [28]. Имеются веские доказательства успешного применения НПВП и при острой НБС. Это демонстрирует метаанализ 32 РКИ (n=5356), представленный Кохрановским обществом. При кратковременном применении (≤ 3 нед) снижение интенсивности боли на фоне лечения НПВП превосходило таковое плацебо на 7,29 мм по ВАШ (95% ДИ 3,61–10,98) [29]. При хронической НБС НПВП обеспечивают относительно небольшое, но статистически значимое (по сравнению с плацебо) уменьшение интенсивности боли [30]. НПВП также являются эффективным средством для контроля боли, связанной с ПОМТ: хороший терапевтический результат был получен при назначении этих препаратов пациентам с импинджмент-синдромом плеча [31].

Однако НПВП не оказывают благоприятного влияния на прогрессирование болезни (за исключением спондилоартритов) и способны вызывать ряд серьезных нежелательных реакций (НР), прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек. Следует отметить, что многие пациенты с БКМС — люди старших возрастных групп, имеющие множественную коморбидную патологию, и это необходимо учитывать при выборе конкретного НПВП [32].

НПВП с благоприятным сочетанием эффективности и хорошего профиля безопасности является целекоксиб. Он рассматривается как средство выбора у больных с умеренным риском осложнений со стороны ССС и ЖКТ [32].

Терапевтическое действие целекоксиба при БКМС не ограничивается анальгетическим эффектом, который определяется блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и подавлением синтеза простагландина (ПГ) E₂. Целекоксиб демонстрирует многоплановое влияние на воспалительный процесс и способен ингибировать пролиферацию клеток, участвующих в развитии деструкции и дегенерации хряща и субхондральной кости [33]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что целекоксиб подавляет экспрессию генов ЦОГ2, матриксной ПГЕ₂-синтетазы и рецепторов EP1–4, блокирует внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF-κB и STAT), препятствуя тем самым продукции цитокинов, индуцируемой формы NO-синтетазы, матриксных металлопротеиназ (ММП) и фосфолипазы A₂. Этот препарат способен угнетать активность факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, предупреждая прогрессирование неоангиогенеза. Целекоксиб подавляет эффекты костных морфогенетических пептидов (bone morphogenetic proteins, BMP), препятствуя активации остеобластов, гетеротопической оссификации и формированию остеоцитов [33–35].

Эффективность целекоксиба при БКМС подтверждена серией РКИ и соответствующими метаанализами. Так, недавно Н. Huang и соавт. [36] представили метаанализ 12 РКИ (n=2350), в которых сравнивался анальгетический эффект целекоксиба и диклофенака при ОА. Было показано, что целекоксиб имел преимущество по уменьшению боли: СРС составило -1,44 (95% ДИ от -2,27 до -0,60), p<0,001. При этом частота НР на фоне приема целекоксиба была существенно ниже: СРС - 0,34 (95 ДИ 0,20–0,59), p<0,001.

Целекоксиб в дозе 400 мг/сут хорошо зарекомендовал себя в лечении ревматоидного артрита (РА). Это демонстрирует метаанализ Кохрановского общества, в который вошло 9 РКИ (n=3988): целекоксиб сравнивался с другими НПВП, и с плацебо при РА. Суммарно целекоксиб был несколько более эффективен, чем другие НПВП, — динамика боли оказалась на 4% выше (95% ДИ 0–10%). При этом целекоксиб гораздо реже вызывал НР. Так, частота язв ЖКТ при использовании целекоксиба составила всего 3,9%, тогда как при приеме других НПВП — 16,6% [37].

Безопасность целекоксиба для ЖКТ подтверждается результатами метаанализа 52 РКИ (n=51 048), в которых оценивался относительный риск (ОР) кровотечений из ЖКТ, перфораций и развития анемии (снижение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л). ОР данных НР у пациентов, получавших целекоксиб и плацебо, оказался практически одинаковым (1,0 и 0,9 соответственно), что более чем в 2 раза ниже, чем у пациентов, использовавших неселективные НПВП (ОР 2,3) [38].

Целекоксиб характеризуется относительно низким риском НР со стороны ССС. Так, по данным метаанализа 21 исследования, в которых принимали участие от 60 до 24 000 пациентов (продолжительность наблюдения — от 3 до 30 мес), риск кардиоваскулярной летальности (отношение шансов) для целекоксиба составил -0,75 (95% ДИ 0,57–0,99), т. е. был на 25% меньше, чем при использовании других НПВП [39].

Учитывая доказанную эффективность и хороший профиль безопасности, целекоксиб представляется препаратом выбора для контроля боли при БКМС, особенно в дебюте заболевания, когда пациент еще недостаточно полно обследован. Для получения более быстрого анальгетического и противовоспалительного эффекта целекоксиб целесообразно сначала назначить в дозе 400 мг/сут (в 1-й день возможно применение 600 мг), а затем, при снижении интенсивности боли, перейти на поддерживающую дозу 200 мг/сут, которую при необходимости можно использовать длительно. Сегодня в арсенале российских врачей появился новый генерик целекоксиба (Симкоксіб®), не уступающий по фармакологическим свойствам оригинальному препарату [40].

Важную роль в лечении ОА играют симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), обеспечивающие более стойкое и длительное улучшение, чем НПВП, благодаря замедлению разрушения костной и хрящевой ткани (структурно-модифицирующий эффект). Терапевтическое действие SYSADOA опосредовано различными механизмами: снижением синтеза и передачи сигнала провоспалительных цитокинов, в том числе на уровне внутриклеточных сигнальных путей; подавлением активности ММП; связыванием ряда провоспалительных медиаторов и факторов роста; подавлением катаболических процессов, активацией синтеза эндогенных протеогликанов и др. [41, 42].

По мнению ведущих российских экспертов, SYSADOA целесообразно назначать всем пациентам с ОА, независимо от стадии заболевания [2, 12]. Имеются также данные об успешном применении SYSADOA при лечении хронической НБС [43, 44]. Важным преимуществом SYSADOA является низкий риск системных НР, что позволяет использовать их у пациентов с коморбидной патологией [2, 12, 45].

Один из наиболее ярких представителей группы SYSADOA – диацереин, который хорошо известен российским врачам и активно применяется в реальной клинической практике. Этот препарат обладает разносторонним влиянием на скелетно-мышечную патологию, оказывая противовоспалительное (торможение внутриклеточных путей, активируемых интерлейкином – ИЛ – 1 и ИЛ6) и антиноцицептивное (подавление экспрессии генов ЦОГ2, матричной ПГЕ2-синтазы, TRPV1 и др.) действие, снижая активность ММТ1–9 и ADAMTS5, а также стимулируя пролиферацию и анаболический потенциал хондроцитов и остеоцитов [41, 46].

Важным достоинством диацереина является позитивное влияние на метаболические процессы, в частности уменьшение уровня гликемии [47], а также улучшение параметров кардиометаболического профиля [48].

Клиническая эффективность диацереина доказана в серии хорошо организованных РКИ [49], что позволило экспертам международной экспертной группы ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) отнести его к препаратам первой линии для лечения ОА [50]. Одним из недавних РКИ, в которых оценивался терапевтический потенциал диацереина, стала работа J.P. Pelletier и соавт. DISSCO [51]. В этом исследовании 288 больных ОА в течение 6 мес получали диацереин по 100 мг/сут или целекоксиб 200 мг/сут. Была показана идентичная динамика симптомов ОА при использовании обоих препаратов: сни-

жение интенсивности боли по ВАШ, индекса WOMAC и ответ по критериям OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International). Судя по этим данным, SYSADOA диацереин не уступает по обезболивающему эффекту НПВП.

Структурно-модифицирующее действие этого препарата подтверждает масштабное 3-летнее РКИ ECHODIACH, в котором 502 больных ОА ТБС получали диацереин или плацебо. Было выявлено статистически значимое преимущество активной терапии в отношении замедления прогрессирования болезни: число пациентов с сужением суставной щели >0,5 мм составило в группе диацереина 50,7%, а в группе плацебо – 60,4% (p=0,036) [52].

Диацереин хорошо переносится и редко вызывает серьезные НР. Его наиболее частой клинически значимой НР считается диарея, которая возникает в 1–3% случаев [49, 50].

В нашей стране применяется несколько генериков диацереина, в том числе Артрокер®. Эффективность и безопасность этого препарата была подтверждена в серии клинических исследований [53–56] и отмечена в ряде обзоров российских экспертов [57, 58]. В этих работах была установлена эффективность диацереина (Артрокер®), позволяющая добиться снижения интенсивности боли и выраженности функциональных нарушений как минимум на 50% по сравнению с исходным уровнем более чем у половины пациентов через 4–12 нед терапии [53–56].

Представленные выше данные позволяют рассматривать диацереин как один из центральных компонентов комплексного лечения БКМС.

Комбинированное применение фармакологических и нефармакологических методов. В российских и международных рекомендациях по лечению наиболее распространенных БКМС, таких как ОА и НБС, четко обозначена необходимость комплексного применения медикаментозных и немедикаментозных методов [2–4, 11, 13, 14, 16]. Использование анальгетиков повышает физическую активность пациентов и снижает риск появления неприятных ощущений, связанных с физическими упражнениями, что значительно улучшает приверженность лечению. Вместе с тем кинезиотерапия, психологические подходы и физиотерапия обеспечивают существенное улучшение состояния больных и снижают потребность в приеме быстродействующих обезболивающих средств (НПВП), что уменьшает риск НР, которые могут возникнуть при их применении [2–4, 11, 13, 14, 16].

Учитывая особенности фармакологического действия НПВП и SYSADOA, при лечении ОА, хронической НБС и ПОМТ целесообразно их совместное назначение. Такая тактика позволяет быстро устранить боль и другие симптомы (что особенно важно при обострении заболевания) за счет анальгетического и противовоспалительного потенциала НПВП, а постепенно развивающийся симптоматический эффект SYSADOA будет способствовать более успешному контролю состояния пациента при необходимости длительной терапии. На фоне стихания обострения и начала действия SYSADOA возможна частичная или полная отмена НПВП, что существенно снижает риск развития НР. В последующем, на фоне длительной терапии SYSADOA, возможно назначение НПВП в режиме «по требованию» [2, 6, 14].

Важно отметить, что комбинация НПВП и SYSADOA фармакологически выгодна. Это, в частности, отмечалось в



Схема выбора терапии в начале лечения БКМС (ОА, острая и хроническая НБС, боль на фоне ПОМП). ФТ – физиотерапия; ЛФК – лечебная физкультура
 Choice of therapy in the beginning of the treatment for musculoskeletal diseases (OA, acute and chronic NBP, PSTP), scheme.
 ФТ – physiotherapy; ЛФК – therapeutic exercise

экспериментальных работах, в которых изучалась суммация терапевтических эффектов целекоксиба и диацереина. В исследовании М.А. Alvarez-Soria и соавт. [59] было выявлено, что эти препараты действуют на различные фармакологические «мишени». В результате на фоне комбинированного применения целекоксиба и диацереина наблюдалось существенное усиление ингибирующего влияния на внутриклеточные сигнальные пути (в том числе связанные с JNK, NF-κB, p38 и др.), а также подавление экспрессии генов MMP13 и ЦОГ2 [60].

Таким образом, комбинированное назначение целекоксиба и диацереина на фоне использования нефармакологических методов (обучение пациентов, кинезиотерапия, психологическая коррекция, физиотерапия и др.) представляется удачной тактикой лечения БКМС, сопровождающихся умеренной или выраженной хронической болью (см. схему).

Основные положения, сформулированные в ходе Совета экспертов:

1. Комбинированное назначение НПВП и SYSADOA представляется наиболее целесообразной тактикой фармакотерапии в начале лечения БКМС, сопровождающихся умеренной или выраженной хронической болью, особенно у пациентов с коморбидной патологией ЖКТ и ССС.

2. При острой НБС необходимо информировать пациента о хорошем прогнозе, доброкачественном характере заболевания, необходимости сохранения активного образа жизни.

При хронической НБС наиболее эффективно мультидисциплинарное лечение, которое включает кинезиотерапию, психологические методы, образовательную программу и оптимизацию лекарственной терапии.

3. Целекоксиб следует рассматривать как один из наиболее удачных препаратов из группы НПВП по соотношению эффективности и переносимости; он является средством выбора для лечения пациентов с БКМС с умеренным риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

4. Диацереин – представитель группы SYSADOA, оказывающий комплексное терапевтическое действие (анальгетическое, антиноцицептивное, противовоспалительное, анаболическое, метаболическое); его эффективность и хороший профиль безопасности доказаны при ОА и хронической НБС.

5. Комбинированное использование целекоксиба и диацереина фармакологически выгодно.

6. Для более быстрого купирования интенсивной боли при БКМС целекоксиб в 1-е сутки может использоваться в дозе 600 мг/сут, а затем – 400 мг/сут до значительного уменьшения боли. Для длительного контроля хронической боли при ОА, хронической НБС и ПОМП целекоксиб применяют в дозе 200 мг/сут.

7. Диацереин следует назначать вместе с целекоксибом, начиная с 50 мг/сут. Через 2 нед, при хорошей переносимости, доза диацереина должна быть увеличена до 50 мг 2 раза в день.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
2. Ли́ла АМ, Мазу́ров ВИ, Марты́нов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-16. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4-11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
4. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (skeletal-muscular) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
5. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС, Ермакова ЮА. «Малая» ревматология: не-системная ревматическая патология около-суставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4-15. [Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, Ermakova YuA. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):4-15. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-4-15
6. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)].
7. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
8. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poynasничной oblasti* [Low back pain]. Moscow: MEDpress-inform; 2018].
9. Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017 Apr 3;206(6):268–73. doi: 10.5694/mja.16.00828.
10. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017 Jan 6;356:i6748. doi: 10.1136/bmj.i6748.
11. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
12. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022; (2):65-76. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kasha-varova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;(2):65-76. (In Russ.)].
13. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59–66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9. Epub 2020 Oct 28.
14. Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1347–55. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
15. Smedslund G, Kjekken I, Musial F, et al. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. *Osteoarthr Cartil Open*. 2022 Feb 15;4(2):100242. doi: 10.1016/j.oart.2022.100242.
16. Holden MA, Nicolson PJA, Thomas MJ, et al. Osteoarthritis year in review 2022: rehabilitation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Feb; 31(2):177–86. doi: 10.1016/j.joca.2022.10.004. Epub 2022 Oct 13.
17. Tong J, Chen Z, Sun G, et al. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2022 May 9;2022:9939891. doi: 10.1155/2022/9939891.
18. Stausholm MB, Naterstad IF, Joensen J, et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019 Oct 28;9(10):e031142. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031142
19. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, et al. Similar Effects of Exercise Therapy, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Opioids for Knee Osteoarthritis Pain: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 Apr;52(4):207–16. doi: 10.2519/jospt.2022.10490.
20. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):89-96. [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96
21. O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Keefe M, et al. Cognitive Functional Therapy: An Integrated Behavioral Approach for the Targeted Management of Disabling Low Back Pain. *Phys Ther*. 2018 May 1;98(5):408–23. doi: 10.1093/ptj/pzy022. Erratum in: *Phys Ther*. 2018 Oct 1;98(10):903.
22. Roesner A, Zerritsch I, Schäfer A. Patient education for acute low back pain : Contents of pain education in patients with acute nonspecific low back pain – a scoping review. *Schmerz*. 2022 Aug;36(4):266–71. doi: 10.1007/s00482-022-00622-4. Epub 2022 Feb 8.
23. Canosa-Carro L, Bravo-Aguilar M, Abuin-Porrás V, et al. Current understanding of the diagnosis and management of the tendinopathy: An update from the lab to the clinical practice. *Dis Mon*. 2022 Oct;68(10):101314. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101314. Epub 2022 Jan 4.
24. Edgar N, Clifford C, O'Neill S, et al. Biopsychosocial approach to tendinopathy. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2022 Aug 1;8(3):e001326. doi: 10.1136/bmjsem-2022-001326.
25. Ortega-Castillo M, Cuesta-Vargas A, Luque-Teba A, Trinidad-Fernandez M. The role of progressive, therapeutic exercise in the management of upper limb tendinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2022 Dec;62:102645. doi: 10.1016/j.msksp.2022.102645. Epub 2022 Aug 8.
26. Fahy K, Galvin R, Lewis J, Mc Creesh K.

- Exercise as effective as surgery in improving quality of life, disability, and pain for large to massive rotator cuff tears: A systematic review & meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract.* 2022 Oct;61:102597. doi: 10.1016/j.msksp.2022.102597. Epub 2022 Jun 10.
27. Page MJ, Green S, Mroczek MA, et al. Electrotherapy modalities for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 10;2016(6):CD012225. doi: 10.1002/14651858.CD012225.
28. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
29. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581.
30. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA.* 2017 Jun 13;317(22):2327-8. doi: 10.1001/jama.2017.4571.
31. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
32. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018; 56:1-29. (In Russ.)].
33. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
34. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Dec;16(12):1484-93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022. Epub 2008 Jun 10.
35. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Oct;26(10):1263-73. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.021. Epub 2018 Jun 8.
36. Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med.* 2021 Feb 23;22(2):352-62. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
37. Fidahic M, Jelcic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
38. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
39. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239. eCollection 2021.
40. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Башкинов РА и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных форм цефекоксиба у пациентов с остеоартритом коленного сустава. *Терапия.* 2023;(1):37-47. [Trofimov EA, Mazurov VI, Bashkirov RA, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of various forms of celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Terapiya.* 2023;(1):37-47. (In Russ.)].
41. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Therapeutic Potential of Diacerein in Management of Pain. *Curr Drug Res Rev.* 2022;14(3):215-24. doi: 10.2174/2589977514666220428124623.
42. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
43. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ. Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. Медицинский совет. 2019;(9):96-100. [Sharapova EP, Alekseeva LI. Use of artra and artra msm Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain. *Meditsinsky Sovet.* 2019;(9):96-100. (In Russ.)].
44. Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Бариннов АН и др. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):16-20. [Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, et al. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2016;54(1):16-20. (In Russ.)].
45. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
46. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25.
47. Guo S, Guo X, Zhang H, et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res.* 2020 Feb 10;2020:2593792. doi: 10.1155/2020/2593792.
48. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M, et al. Effects of Diacerein Intake on Cardio-metabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Med Chem.* 2021;28(4):840-52. doi: 10.2174/0929867327666200728134755.
49. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
50. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
51. Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, et al; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 1;59(12):3858-68. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
52. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
53. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата Артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Клиническая геронтология. 2013;19(5-6):49-51. [Starodubtseva IA, Vasilyeva LV, Nikitin AV. Therapeutic approach using the drug Arthroker in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2013;19(5-6):49-51. (In Russ.)].
54. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23-5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):23-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
55. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(18):84-9. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM,

- et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii sovet*. 2017;(1S):84-9. (In Russ.).
56. Успенский ЮП, Иванов СВ, Фоминых ЮА, Рахов ДА. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2018;(4):40-5. [Uspenskii YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Rakhov DA. The effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechashchii vrach*. 2018;(4):40-5. (In Russ.).]
57. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Оптимальный выбор терапии остеоартрита у коморбидных пациентов. *Opinion Leader*. 2021;(1):36-40. [Karateev DE, Luchikhina EL. Optimal choice of osteoarthritis therapy in comorbid patients. *Opinion Leader*. 2021;(1):36-40. (In Russ.).]
58. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ. Диацереин в терапии хронической скелетно-мышечной боли. *Современная ревматология*. 2022;16(3):110-4. [Polishchuk EYu, Karateev AE. Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):110-4. (in Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-110-114
59. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute O, et al. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast – comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May; 47(5):627-33. doi: 10.1093/rheumatology/ken116. Epub 2008 Mar 27.
60. Li Z, Meng D, Li G, et al. Celecoxib Combined with Diacerein Effectively Alleviates Osteoarthritis in Rats via Regulating JNK and p38MAPK Signaling Pathways. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1563-72. doi: 10.1007/s10753-015-0131-3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2023/19.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «ПАНБИО ФАРМ». 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 PBF. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

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

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Страхов М.А. <https://orcid.org/0000-0003-2527-5943>